

# STABLE MEDICINAL COMPOSITION

Publication number: WO2006075690 (A1)

Publication date: 2006-07-20

Inventor(s): SUDOH MASAO [JP]; YAGI AKIRA [JP] +

Applicant(s): ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]; SUDOH MASAO [JP]; YAGI AKIRA [JP] +

Classification:

• International: A61K31/5575; A61K9/08; A61K9/19; A61K47/12; A61K47/26; A61K47/40; A61P19/08; A61K31/557; A61K9/08; A61K9/19; A61K47/12; A61K47/26; A61K47/40; A61P19/00

• European: A61K9/0085; A61K9/19; A61K31/5575; A61K47/40W16B; Y01N2/30

Application number: WO2006JP900355 20060113

Priority number(s): JP2005007473 20050114

Cited documents:

-  WO0003980 (A1)
-  WO9137877 (A1)
-  WO0124800 (A1)
-  JP67156480 (A)
-  JP54163944 (A)

Abstract of WO 2006075690 (A1)

To provide a stable medicinal composition containing an EP4 agonist. An aqueous solution containing a dextran derivative of methyl 4-[(2-[(1R,2R,3R)-3-hydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxy-4-[(3-methoxymethyl) phenyl]but-1-enyl]-5-oxocyclopentyl]ethyl]sulfany]isobutyrate, which has EP4 agonistic activity, is mixed with a sugar and optionally with a pH adjuster to regulate the pH to about 3-6.5. The mixture is then freeze-dried. The freeze-dried product obtained is stable during storage and generates no decomposition products. It is hence usable as a higher-quality preparation for injection in clinical practices

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 世界知的所有機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2006年7月20日 (20.07.2006)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 2006/075690 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/5575 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/40 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01) A61P 19/08 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2006/300355

(22) 国際出願日:

2006年1月13日 (13.01.2006)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2005-007473 2005年1月14日 (14.01.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 須藤 真生 (SU-DOH, Masao) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 八木 明 (YAGI, Akira) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府

三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: STABLE MEDICINAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 安定な医薬組成物

(57) Abstract: To provide a stable medicinal composition containing an EP4 agonist. An aqueous solution containing a dextrin eluate of methyl 4-([2-((1R,2R,3R)-3-hydroxy-2-((1E,3S)-3-hydroxy-4-[3-(methoxymethyl)phenyl]but-1-enyl)-5-oxocyclopentyl)ethyl]sulfonyl)butanoate, which has EP4 agonistic activity, is mixed with a sugar and optionally with a pH adjuster to regulate the pH to about 3-6.5. The mixture is then freeze-dried. The freeze-dried product obtained is stable during storage and generates no decomposition products. It is hence usable as a higher-quality preparation for injection in clinical practices.

(57) 要約: [課題] EP4作動薬を含有する安定な医薬組成物を提供する。[解決手段] EP4作動活性を有するメチル 4-〔〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-〔(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-〔3-(メトキシメチル)フェニル〕ブタ-1-エニル〕-5-オキソシクロペンチル)エチル〕スルファニル〕ブタノエートのシクロデキストリン包接化合物を含有する水溶液に、糖類と所望によってpH調節剤とを混合し、pHを約3乃至約6.5に調整した後、凍結乾燥を行なう。得られた凍結乾燥品は、保存期間中安定で、分解物を生成しないので、より高品質の注射用製剤として臨床現場で使用することができる。

## 明 細 書

## 安定な医薬組成物

## 技術分野

- [0001] 本発明は、(1)メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアート、その溶媒和物、またはそれらの包接化合物、および(2)糖類を含有し、さらに所望によって(3)pH調節剤を含有してなる安定な医薬組成物、その製造方法ならびにその用途に関する。

## 背景技術

- [0002] メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートは、EP4作働活性を有する5-チアー ω-置換フェニル-プロスタグランジンE誘導体として知られた化合物であり、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤のような補助剤とともに、無菌の水溶性または非水溶性の溶媒に溶解し、懸濁し、または乳化することによって、非経口投与用の注射剤として、種々の疾患、例えば、骨量低下疾患等の予防および/または治療剤として用いられることが記載されている(国際公開第00/03980号パンフレット、国際公開第01/37877号パンフレット参照)。また、これらの公報には、予めメチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートを含む無菌の固体組成物を製造し、使用時に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用してもよい旨が記載されている。

- [0003] 一方、一般的にプロスタグランジンE (PGE) 様の構造を有する化合物は熱等に不安定であり、プロスタグランジンA (PGA) 様の構造を有する分解物を生成することが知られている。従って、PGE様の構造を有する化合物(例えば、PGE<sub>1</sub>等)を含有する医薬製剤では、PGA様の分解物の生成を防ぐため、種々の技術が用いられてい

る。例えば、特開昭49-66816号公報には、PGEのシクロデキストリン包接化合物またはPGE類似化合物のシクロデキストリン包接化合物の水溶液に、ビタミンCまたはクエン酸を添加して凍結乾燥する方法(特開昭49-066816号公報参照)が、特開昭54-103844号公報には、PGまたはPG類似化合物のシクロデキストリン、クエン酸水溶液に少糖類を添加して凍結乾燥する方法(特開昭54-103844号公報参照)が記載されている。また、例えば、特開昭57-156460号公報には、PGまたはPG類似化合物、およびシクロデキストリン、および少糖類からなる安定化組成物(特開昭57-156460号公報参照)が、特開平11-240835号公報にはPGE1をクエン酸ナトリウム/クエン酸緩衝液に溶解し、無菌濾過して凍結乾燥したPGE1含有注射剤組成物(特開平11-240835号公報参照)が記載されている。

[0004] メチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートは、部分的にPGE様の構造を有してはいるものの、PGA様構造を有する分解物の生成の有無を含めてその化学的安定性に関する報告は一切無く、その分解物についても全く知られていなかった。

[0005] 本発明者らは、メチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートを有効成分とする注射用製剤を製造するべく検討を行なった結果、メチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物を含有する水溶液やそれを凍結乾燥に付して製造した凍結乾燥品では、その保存期間中に、上記PGE<sub>1</sub>の場合と同様に、PGA様構造を有する分解物が生成することを見出し、さらにそれ以外にも、スルホキンド体等の新規な分解物が生成することを見出した。

[0006] 一般に医薬品は、安全性や有効性の観点からその保存安定性が重要視されるものであり、保存期間中における主活性物質の分解、それに伴う分解物の生成は極力抑えるべきものとされている。このことは、メチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロ

キシ-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター1-エニル]-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノートを有効成分とする注射用製剤についても同様であり、これを医薬品として使用するためには、保存期間中における上記の分解物の生成を極力抑制する必要がある。

[0007] 特許文献1:国際公開第00/03980号パンフレット

特許文献2:国際公開第01/37877号パンフレット

特許文献3:特開昭49-066816号公報

特許文献4:特開昭54-103844号公報

特許文献5:特開昭57-156460号公報

特許文献6:特開平11-240835号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の課題は、メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター1-エニル]-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノートを有効成分とし、保存期間中における分解物の生成、すなわち、PGA様構造を有する分解物やスルホキシド体等の分解物の生成を減じ、純度、形態、いずれの面においても安定で高品質な医薬組成物、特に注射用製剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意検討を行なった結果、メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター1-エニル]-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物と糖類とを含有する水溶液に、さらに所望によってpH調節剤を添加して、pHを約3乃至約6.5の範囲に調節し、その水溶液を凍結乾燥に付すことで、保存期間中における分解物の生成を抑制した凍結乾燥品として提供できることを見出した。加えて、凍結乾燥品中の水分含量を低くすることで、より分解物の生成を抑制した安定な組成物を提供できることを見出し、これらの知見をもとにさらに検討を加えることにより本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、

[1] (1) メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル]-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートの、その溶媒和物、またはそれらの包接化合物、および(2) 糖類を含有し、さらに所望によって(3) pH調節剤を含有してなる安定な医薬組成物；

[2] 凍結乾燥品である前記[1]記載の組成物；

[3] 包接化合物が、 $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物である前記[1]記載の組成物；

[4] 糖類が、乳糖またはマルトースである前記[1]記載の組成物；

[5] 糖類が、pH4. 5乃至6. 5のマルトースである前記[4]記載の組成物；

[6] メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル]-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアート1重量部に対し糖類を500重量部乃至5000重量部含有してなる前記[1]記載の組成物；

[7] pH調節剤が、有機酸、金属水酸化物および有機酸金属塩から選択される一種または二種以上である前記[1]記載の組成物；

[8] pH調節剤が、(1) クエン酸および水酸化ナトリウム、または(2) クエン酸およびクエン酸ナトリウムである前記[7]記載の組成物；

[9] (1) メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル]-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物、および(2) pH4. 5乃至6. 5のマルトースを含有し、さらに(3) クエン酸および水酸化ナトリウムを含有してなる安定な医薬組成物；

[10] 凍結乾燥品である前記[9]記載の組成物；

[11] メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル]-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアート1重量部に対しpH4. 5乃至6. 5のマルト

ースを1000重量部乃至10000重量部含有してなる前記[9]記載の組成物;

[12]メチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートの1重量部に対しpH4. 5乃至6. 5のマルトースを5000重量部含有してなる前記[11]記載の組成物;

[13]実質的に水分を含まないか、または水分含量が1%以下である前記[2]または[10]記載の組成物;

[14]60℃で2週間の保存後に、メチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートの残存率が85%以上である安定な前記[2]または[10]記載の組成物;

[15]残存率が95%以上である安定な前記[14]記載の組成物;

[16]60℃で2週間の保存後に、初期と実質的に同一の形態を有する安定な前記[2]または[10]記載の組成物;

[17]注射用製剤である前記[1]、[2]、[9]または[10]記載の組成物;

[18]EP4介在性疾患の予防、治療および/または進行抑制剤である前記[1]、[2]、[9]または[10]記載の組成物;

[19]EP4介在性疾患が、骨疾患である前記[18]記載の組成物;

[20]骨疾患が、椎体骨折である前記[19]記載の組成物;

[21]前記[2]または[10]記載の組成物を充填してなる注射用容器;

[22]バイアルである前記[21]記載の容器;

[23]1単位形態あたり、1  $\mu$ g乃至12  $\mu$ gのメチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートを含有してなる前記[21]記載の容器;

[24]1単位形態あたり、2  $\mu$ g、5  $\mu$ g、6  $\mu$ gまたは10  $\mu$ gのメチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]

ブタノートを含有してなる前記[23]記載の容器；

[25](1)メチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノート、その溶媒和物、またはそれらの包接化合物、および(2)糖類を含有し、さらに所望によって(3)pH調節剤を含有してなるpHが3乃至6.5の水溶液を凍結乾燥に付すことを特徴とする、安定な凍結乾燥品の製造方法；

[26](1)メチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノート、その溶媒和物、またはそれらの包接化合物、および(2)糖類を含有し、さらに所望によって(3)pH調節剤を含有してなるpHが3乃至6.5の水溶液を凍結乾燥に付し凍結乾燥品を得ることを特徴とする凍結乾燥品中のメチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノートの安定化方法；

[27]前記[1]、[2]、[9]または[10]記載の組成物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるEP4介在性疾患の予防、治療および／または進行抑制方法；

[28]EP4介在性疾患の予防、治療および／または進行抑制剤を製造するための前記[1]、[2]、[9]または[10]記載の組成物の使用；

[29]1単位形態あたり、(1)メチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノートとして1 $\mu$ g乃至20 $\mu$ gを含むメチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物、および(2)メチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシ



シクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアート1重量部に対し1000重量部乃至10000重量部の乳糖を含有する水分含量が1%以下の安定な凍結乾燥品を充填してなるバイアル;

[30]1単位形態あたり、(1)メチル 4-{{2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアートとして10  $\mu$ gを含むメチル 4-{{2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物、および(2)メチル 4-{{2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアート1重量部に対し5000重量部の乳糖を含有する水分含量が1%以下の安定な凍結乾燥品を充填してなるバイアル;

[31](1)メチル 4-{{2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアート、その溶媒和物、またはそれらの包接化合物、および(2)糖類を含有し、さらに所望によって(3)pH調節剤を含有してなるpHが3乃至6.5の水溶液;および

[32]メチル 4-{{2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアートの濃度が、3  $\mu$ g/mL乃至20  $\mu$ g/mLである前記[31]記載の水溶液;

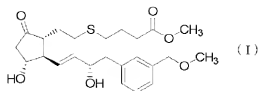
等に関する。

[0011] 本発明の、(1)メチル 4-{{2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアート、その溶媒和物、またはそれらの包接化合物、および(2)糖類を含有し、さらに所望によって(3)pH調節剤を含有してなる安定な医薬組成物(以下、本発明の組成物と略記する場合がある。)は、有効

成分であるメチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル}-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアート(以下、5-チア-PG化合物と略記する場合がある。)と、糖類とを含有し、所望によってpH調節剤を含有する安定な医薬用途の組成物であればどのようなものであってもよく、その他の添加物の有無や溶媒の有無、組成物の形状(固体、液体)等によって限定されるものではない。

- [0012] 本発明の組成物は安定である。特に、「純度安定性」、「形態安定性」という文言を用いて後述する如く、純度、形態、いずれの面でも安定で優れたものであるため、医薬用途の製剤として、特に注射用製剤として用いることが好ましい。注射用製剤の形状は、一般に濃厚注射剤や濃縮注射剤と呼ばれるような液体の組成物であってもよく、凍結乾燥品のような固体の組成物であってもよい。尚、本明細書中、注射用製剤とは、用時に溶解液および／または希釈液等を用いることで患者に投与可能な注射剤を調製することが可能な注射剤前駆体を意味する。
- [0013] 本発明の組成物が固体である場合は、溶解液を用いて一旦高濃度の液体とした後に希釈液を用いて注射剤を調製することができる。尚、当然のことながら、溶解液を用いて調製した高濃度の液体も本発明の組成物である。一方、本発明の組成物が液体である場合は、それを直接希釈液を用いて希釈することで注射剤を調製することができる。さらに、本発明の組成物が液体である場合は、それを原料に凍結乾燥等の処理を付すことによって、固体である本発明の組成物(凍結乾燥品)にすることもできる。本発明の組成物は、固体の組成物、特に凍結乾燥品であることが好ましい。尚、本明細書中、注射剤とは、患者に直接、非経口的に投与することが可能な液体の注射用組成物であればよい。本発明の組成物を用いて調製した注射剤は、例えば、水性注射剤、非水性注射剤、懸濁性注射剤、乳濁性注射剤、輸液製剤等の形態であってもよい。また、調製された注射剤は、筋肉内、皮内、皮下、静脈内、動脈内、腹腔内、脊髄腔内等の組織に適用可能である。
- [0014] 本発明において、メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル}-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートは、式(I)

[0015] [化1]



[0016] (式中、

[0017] [化2]

[0018] は  $\alpha$  - 配置を表し、

[0019] [化3]

[0020] は  $\beta$  - 配置を表す。)

で示される化合物である。

[0021] 5-チア-PG化合物の溶媒和物としては、例えば、水やアルコール系溶媒(例えば、エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は低毒性で、かつ水溶性であるものが好ましい。

[0022] 5-チア-PG化合物またはその溶媒和物の包接化合物とは、5-チア-PG化合物またはその溶媒和物がゲスト化合物となって、ホスト化合物と包接したものを意味する。ホスト化合物としては、5-チア-PG化合物またはその溶媒和物を包接可能な化合物であれば特に制限なく用いることができる。例えば、単分子系ホスト化合物(例えば、シクロデキストリン、クラウン化合物、シクロファン、アザシクロファン、カリックスアレン、シクロトリペラトレン、スフェランド、キャピタンド、環状オリゴペプチド等)、多分子系ホスト化合物(例えば、尿素、チオ尿素、デオキシコール酸、ペルヒドロトリフェニレン、トリ- $\alpha$ -チモチド等)、高分子系ホスト化合物(例えば、セルロース、デンプン、キチン、キトサン、ポリビニルアルコール等)、無機系ホスト化合物(例えば、層間化合物、ゼオライト、ホフマン型錯体等)等が挙げられる。これらのホスト化合物のうち、単分子系ホスト化合物、特に親水性の単分子系ホスト化合物が好ましく、とりわけ、シクロデキストリンが好ましい。シクロデキストリンとしては、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$

ーシクロデキストリン、 $\gamma$ ーシクロデキストリンの3種が挙げられるが、これら以外にも、それらの水酸基の一部を他の官能基、例えば、アルキル基、アリル基、アルコキシ基、アミド基、スルホン酸基等に変えたシクロデキストリン誘導体等を用いてもよい。本発明におけるホスト化合物としては、 $\alpha$ ーシクロデキストリンが好適である。

- [0023] 本発明において、5ーチアーPG化合物、その溶媒和物、またはそれらの包接化合物は、実質的に純粋で単一な物質であるものに限定されず、医薬品原薬として許容される範囲であれば不純物(例えば、製造工程に由来する副生成物、溶媒、原料等、または分解物等)を含有していてもよい。医薬品原薬として許容される不純物の含有量は、その含有される不純物によって異なるが、例えば、5ーチアーPG化合物の $\alpha$ ーシクロデキストリン包接化合物では、個々の類縁物質量は約1.0%以下、類縁物質の合計量は約4.0%以下、水分含量は約5.0%以下であることが好ましい。
- [0024] 5ーチアーPG化合物またはその溶媒和物は、それ自体公知の方法、例えば、国際公開第00/03980号パンフレットに記載の方法、コンプリヘンシヴ・オーガニック・トランスフォーメーションズ:ア・ガイド・トゥー・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ、セカンド・エディション(リチャードC. ラロック、ジョンワイリーアンドサンズInc., 1999)[Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999)]に記載された方法等を単独で、または組み合わせて改良し利用することによって製造することができる。また、製造された5ーチアーPG化合物またはその溶媒和物は、通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法によって精製することができる。
- [0025] 5ーチアーPG化合物またはその溶媒和物とホスト化合物との包接化合物は、5ーチアーPG化合物またはその溶媒和物とホスト化合物とを、それ自体公知の方法、例えば、英国特許出願公開第1351238号明細書や英国特許出願公開第1419221号明細書に記載された方法等に付すことで製造することができる。
- [0026] 本発明において、糖類としては、注射用製剤の製造に一般的に使用される糖類で

あれば特に制限無く用いることができる。例えば、グルコース、ガラクトース、マンノース、乳糖、マルトース、パラチノース、トレハロース、ラフィノース、エルロース、メレチトース等が好ましく、例えば、乳糖、マルトース等がより好ましく、例えば、マルトース等が特に好ましい。これらの糖類は、結晶でも非結晶でもよく、また、含水物でも無水物でもよい。特に、日本薬局方に収載されているこれらの糖、例えば、乳糖であれば、乳糖・一水和物(4-O- $\beta$ -Galactopyranosyl- $\alpha$ -D-glucopyranose monohydrate)が、マルトースであれば、マルトース・一水和物(4-O- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl- $\beta$ -D-glucopyranose monohydrate)が好ましい。尚、マルトース・一水和物は、結晶マルトースと称される場合もある。pH4.5乃至6.5のマルトースとは、そのマルトース1.0gを水10mLに溶かした液のpHが4.5乃至6.5の範囲を示すマルトースを意味する。例えば、日本薬局方に収載のマルトース(マルトース・一水和物)は、pH4.5乃至6.5のマルトースに包含される。

[0027] 本発明の組成物における糖類の添加量は特に限定されないが、例えば、1重量部の5-チア-PG化合物に対して、例えば、約100重量部乃至約100000重量部等が好ましく、例えば、約500重量部乃至約50000重量部等がより好ましく、例えば、約1000重量部乃至約10000重量部等が特に好ましい。とりわけ、1重量部の5-チア-PG化合物に対して、約5000重量部の糖類を加えることが好ましい。尚、これらの糖類は単独で用いてもよく、また二種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0028] 本発明において、pH調節剤としては、注射用製剤の製造に一般的に使用されるpH調節剤であれば特に制限無く用いることができる。例えば、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、酢酸、乳酸等の有機酸(特に、二価または三価の有機酸(例えば、クエン酸、酒石酸、シュウ酸等)等)、例えば、塩酸、リン酸等の無機酸、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物(特に、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物等)、例えば、クエン酸ナトリウム、酒石酸カリウム、酢酸ナトリウム等の有機酸金属塩(特に、二価または三価の有機酸のアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩等)等が好ましい。これらのpH調節剤は単独で用いてもよく、また二種以上を組み合わせ用いてもよい。本発明においては、例えば、有機酸金属塩、有機酸、金属水酸化物、またはこれらの組み合わせ等がより好ましく、例えば、有

機酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム等)と有機酸(例えば、クエン酸等)の組み合わせ、金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム等)と有機酸(例えば、クエン酸等)の組み合わせ等が特に好ましい。とりわけ、金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム等)と有機酸(例えば、クエン酸等)の組み合わせが好適である。

- [0029] 本発明の組成物におけるpH調節剤の添加量は特に限定されないが、本発明の組成物を安定な組成物とするために、例えば、本発明の組成物が液体である場合、pHが約3乃至約6.5、好ましくは約3.5乃至約5、特に好ましくは約4の範囲内になるように添加することが好ましい。また、例えば、本発明の組成物が固体である場合、5-チア-PG化合物の濃度が約1  $\mu\text{g/mL}$ 乃至約50  $\mu\text{g/mL}$ 、より好ましくは約3  $\mu\text{g/mL}$ 乃至約20  $\mu\text{g/mL}$ 、特に好ましくは約16  $\mu\text{g/mL}$ 乃至約17  $\mu\text{g/mL}$ (例えば、10  $\mu\text{g}/0.6\text{mL}$ )となるように注射用水を用いて溶解した際に、pHが約3乃至約6.5、好ましくは約3.5乃至約5、特に好ましくは約4の範囲内になるような量を添加することが好ましい。

- [0030] 本発明の組成物には、前記の糖類やpH調節剤の他にも、注射用製剤の製造に一般的に使用されるその他の添加剤を適宜配合してもよい。このような添加剤としては、例えば、70v/v%N-ヒドロキシエチルラクタマ이드水溶液、D-ソルビトール、D-マンニトール、DL-メチオニン、L-アスパラギン酸、L-アラニン、L-アルギニン、L-グルタミン酸、L-リジン、L-グルタミン酸カリウム、L-グルタミン酸ナトリウム、L-シスチン、L-システイン、L-ヒスチジン、L-メチオニン、N,N-ジメチルアセタミド、アスコルビン酸、アセチルトリプトファンナトリウム、アミノエチルスルホン酸、アミノ酢酸、アラビアゴム、アラビアゴム末、アルファチオグリセリン、アルブミン、イノシトール、エタノール、エチル尿素、エチレンジアミン、エデト酸カルシウムナトリウム、エデト酸ナトリウム、オレイン酸、カプリル酸ナトリウム、カルメロースナトリウム、キシリトール、クエン酸二ナトリウム、グリセリン、グルコン酸カルシウム、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸マグネシウム、クレアチニン、クロロブタノール、ゲンチジン酸エタノールアミド、コハク酸、ゴマ油、コンドロイチン硫酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ジエタノールアミン、ジエチレントリアミン五酢酸、セスキオレイン酸ソルビタン、ゼラチン、ゼラチン加水分解物、ソルビタン脂肪酸エステル、ダイズ油、チオグリコール酸、チオグリコール酸

ナトリウム、チオシアン酸カリウム、チオリソ酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ツバキ油、デキストラン40、デキストラン70、デスオキシコール酸ナトリウム、トリエタノールアミン、ナトリウムホルムアルデヒド、スルホキシレート、ニコチン酸アミド、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒマシ油、ピロ亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、フェノール、ブチルヒドロキシアニソール、プロピレングリコール、ヘパリンナトリウム、ベンジルアルコール、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリソルベート80、マクロゴール400、マクロゴール4000、メグルミン、メタンスルホ安息香酸ナトリウム、モノエタノールアミン、モノステアリン酸アルミニウム、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)、ラッカセイ油、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、安息香酸、安息香酸ナトリウム、安息香酸ベンジル、塩化アルミニウム、塩化ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化マグネシウム、塩化亜鉛、塩化亜鉛溶液、塩化第一すず、塩化第二鉄、塩酸アルギニン、塩酸システイン、塩酸リジン、果糖、乾燥アルミニウムゲル、乾燥亜硫酸ナトリウム、希塩酸、高度精製卵黄レシチン、酸化カルシウム、酸化亜鉛、臭化カルシウム、臭化ナトリウム、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸亜鉛、水酸化アルミニウム、精製ゼラチン、精製大豆レシチン、精製大豆油、精製白糖、精製卵黄レシチン、注射用水、糖酸カルシウム、乳酸、乳酸エチル、乳酸ナトリウム液、尿素、濃グリセリン、無水エタノール、無水ピロリン酸ナトリウム、無水マレイン酸、無水塩化第一すず、無水酢酸ナトリウム、硫酸、硫酸アルミニウムカリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム等が挙げられる。これらの添加剤は、一般に注射用製剤に通常用いられる割合で配合される。また、これらの添加剤は単独で用いてもよく、また二種以上を組み合わせ用いてもよい。当業者にとっては容易なことであり、また、薬事日報社2000年刊「医薬品添加物辞典」(日本医薬品添加剤協会編集)等にも記載されている様に、これらの添加剤は使用目的に応じて、例えば、安定化剤、界面活性剤、緩衝剤、可溶化剤、抗酸化剤、消泡剤、等張化剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、無痛化剤、溶解剤、溶解補助剤等として使い分

けることが可能である。

- [0031] 本発明の組成物におけるその他の添加剤の添加量は特に限定されないが、本発明の組成物に好ましい安定性を付与するために、前記のpH調節剤と同様の指標を用いて添加量を定めればよい。具体的には、例えば、本発明の組成物が液体である場合、pHが約3乃至約6.5、好ましくは約3.5乃至約5、特に好ましくは約4の範囲内になるように添加することが好ましい。また、例えば、本発明の組成物が固体である場合、5-チア-PG化合物の濃度が約1  $\mu\text{g/mL}$ 乃至約50  $\mu\text{g/mL}$ 、より好ましくは約3  $\mu\text{g/mL}$ 乃至約20  $\mu\text{g/mL}$ 、特に好ましくは約16  $\mu\text{g/mL}$ 乃至約17  $\mu\text{g/mL}$  (例えば、10  $\mu\text{g}/0.6\text{mL}$ )となるように注射用水を用いて溶解した際に、pHが約3乃至約6.5、好ましくは約3.5乃至約5、特に好ましくは約4の範囲内になるような量を添加することが好ましい。
- [0032] pH調節剤やその他の添加剤は、所望によって本発明の組成物に加えられるものであり、糖類を添加するだけで5-チア-PG化合物が安定であるならば、pH調節剤やその他の添加剤の添加は必須ではない。pH調節剤やその他の添加剤の添加の是非は以下のように判断することができる。例えば、5-チア-PG化合物と糖類とを含む本発明の組成物が液体である場合、pHが約3乃至約6.5、好ましくは約3.5乃至約5、特に好ましくは約4の範囲内であれば、pH調節剤やその他の添加剤の添加は必須ではない。また、例えば、5-チア-PG化合物と糖類とを含む本発明の組成物が固体である場合、5-チア-PG化合物の濃度が約1  $\mu\text{g/mL}$ 乃至約50  $\mu\text{g/mL}$ 、より好ましくは約3  $\mu\text{g/mL}$ 乃至約20  $\mu\text{g/mL}$ 、特に好ましくは約16  $\mu\text{g/mL}$ 乃至約17  $\mu\text{g/mL}$  (例えば、10  $\mu\text{g}/0.6\text{mL}$ )となるように注射用水を用いて溶解した際に、pHが約3乃至約6.5、好ましくは約3.5乃至約5、特に好ましくは約4の範囲内であれば、pH調節剤やその他の添加剤の添加は必須ではない。具体的には、後記の実施例にも記載するように、糖類として乳糖を用い、水溶液である本発明の組成物を調製した場合、pHは約4乃至約5の範囲を示すのでpH調節剤やその他の添加剤の添加は必須では無い。
- [0033] 前記したように、本発明の組成物には固体のもの (例えば、凍結乾燥品等) と液体のもの (例えば、凍結乾燥品製造用の水溶液や凍結乾燥品を再溶解した水溶液等)



が含まれるが、その安定性の程度は両者によって異なり、その製造方法もその好ましい使用形態も異なる。以下、水溶液（特に凍結乾燥品製造用の水溶液）の場合と凍結乾燥品の場合とを例に具体的に説明するが、以下の説明ではそれぞれを「本発明の水溶液」、「本発明の凍結乾燥品」と略記する場合がある。

- [0034] 本発明の水溶液は、溶媒である水に、(1)5-チアー-PG化合物、その溶媒和物、またはそれらの包接化合物、および(2)糖類とを加え、さらに所望によって(3)pH調節剤や(4)その他の添加剤を加えることによって調製される。本発明の水溶液の調製においては、添加や混合の操作は通常の製剤学的手法に従って行われる。例えば、(1)5-チアー-PG化合物、その溶媒和物、またはそれらの包接化合物、(2)糖類、(3)pH調節剤、および(4)その他の添加剤を含有する水溶液を調製する場合、それぞれを秤量し、混合してから水に溶解してもよいし、秤量後、混合せずに水に順次溶解してもよい。加える順番は特に問わない。また、それぞれの成分を別個に溶解した水溶液を調製しておいて、その水溶液を混合することで本発明の水溶液を調製することも可能である。また、溶質として5-チアー-PG化合物やその溶媒和物の包接化合物を用いる場合は、予め5-チアー-PG化合物やその溶媒和物の包接化合物として製造されたものを用いずとも、5-チアー-PG化合物もしくはその溶媒和物とホスト化合物とを別々に添加して水溶液中で包接化合物とすることもできる。すなわち、例えば、5-チアー-PG化合物、ホスト化合物、糖類および所望によってpH調節剤をそれぞれ別個に溶媒である水に加えたものであっても本発明の水溶液に含まれる。また、当然のことではあるが、この本発明の水溶液を用いて後述の如く調製した凍結乾燥品は、本発明の凍結乾燥品に含まれる。

- [0035] 本発明の水溶液における溶質の濃度は特に限定されないが、該水溶液における5-チアー-PG化合物の濃度としては、例えば、約 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 乃至約 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ が好ましく、約 $3\mu\text{g}/\text{mL}$ 乃至約 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ がより好ましい。とりわけ、約 $16\mu\text{g}/\text{mL}$ 乃至約 $17\mu\text{g}/\text{mL}$ （例えば、 $10\mu\text{g}/0.6\text{mL}$ ）等が好適である。糖類、pH調節剤、その他の添加剤の好ましい添加量は、前記したとおりである。

- [0036] 本発明の水溶液は安定で、その形態のみならず、純度の面でも安定である。換言すれば、経時的な外観変化が無いという形態安定性のみならず、純度安定性にも優

れている。純度安定性は、例えば、残存率という指標を用いて示すことができる。残存率とは、保存後の5-チア-PG化合物量の保存前の5-チア-PG化合物量に対する割合をいう。本発明の水溶液は、例えば、水溶液を調製後、25℃、60%相対湿度(RH)の条件下で24時間保存しても、5-チア-PG化合物の残存率が約80%以上(約80%乃至約100%)、好ましくは約85%以上(約85%乃至約100%)、より好ましくは約90%以上(約90%乃至約100%)、特に好ましくは約93%以上(約93%以上乃至約100%)であるという特徴(純度安定性)を有する。とりわけ残存率の高い水溶液、例えば、25℃、60%相対湿度(RH)の条件下で24時間保存後の5-チア-PG化合物の残存率が約99%以上(約99%乃至約100%)の水溶液を供するためには、(1)結晶マルトース、クエン酸およびクエン酸ナトリウムを添加剤として用いてpHを約4乃至約5.5に調整するか、(2)結晶マルトースとクエン酸とを添加剤として用いて、pHを約3.5乃至約4.5に調整するか、または(3)結晶マルトース、クエン酸および水酸化ナトリウムを添加剤として用いてpHを約4乃至約5に調整すればよい。また、乳糖を添加剤として用いれば、pHは約4乃至約5の範囲になるので、pH調節剤を加えずとも同様の効果を得ることができる。

[0037] 本発明の水溶液は安定であるため、そのまま滅菌し、適当な注射用容器に充填し、所望によって遮光性の包装(例えば、本発明の凍結乾燥品を含有してなる注射用容器に施される包装として後述する遮光性の包装等)を施して、濃厚注射剤として使用することもできるが、さらに長期間安定な注射用製剤とするために、凍結乾燥に付して凍結乾燥品とすることが好ましい。殊に本発明の水溶液は調製後、凍結乾燥に付す迄の間、水溶液のままであっても有効成分である5-チア-PG化合物が急速に分解することが無いので、凍結乾燥に残存率の高い水溶液を供することが可能である。

[0038] 本発明の凍結乾燥品は、前記本発明の水溶液を注射用容器に充填し、凍結乾燥に付すことによって製造することができる。注射用容器への本発明の水溶液の充填量は特に限定されないが、例えば、約0.5mL乃至約1.5mL、より好ましくは約0.5mL乃至約1.0mL、特に好ましくは約0.6mLまたは約1.0mL、とりわけ約0.6mLの水溶液を充填することが好ましい。注射用容器1単位(例えば、1パイアル、1アン

ブル等)あたりの5-チア-PG化合物の含有量は特に限定されないが、例えば、約0.1  $\mu$ g乃至約20  $\mu$ g、好ましくは約1  $\mu$ g乃至約20  $\mu$ g、より好ましくは約1  $\mu$ g乃至約12  $\mu$ g、特に好ましくは約2  $\mu$ g、約5  $\mu$ g、約6  $\mu$ g、約10  $\mu$ gの含有量が挙げられる。尚、これらの工程における任意の過程で、一般的な注射用のアンプルやバイアル、シリンジ等と同様の滅菌操作に付すことで、無菌性を保持した注射用容器とすることができる。また、所望によってこれらの容器への充填の前に、防塵フィルター(例えば、0.45  $\mu$ mメチルセルロースメンブレン、0.45  $\mu$ mナイロン66メンブレン、0.45  $\mu$ mポリフッ化ビニリデンメンブレン等)で濾過等の操作を行ってもよい。滅菌操作に用いられる具体的な滅菌方法としては、例えば、ガス滅菌法、熱水浸漬滅菌法、熱水シャワー滅菌法、濾過滅菌法、照射滅菌法(例えば、電子線滅菌法、紫外線滅菌法、 $\gamma$ 線滅菌法等)、高圧蒸気滅菌(オートクレーブ)法等が挙げられる。濾過滅菌法は、例えば、本発明の水溶液を前記の方法によって調製した後、例えば、アンプル、バイアル、シリンジ等の適当な容器に充填する前に、例えば、除菌フィルター(例えば、0.22  $\mu$ mメチルセルロースメンブレン、0.22  $\mu$ mナイロン66メンブレン、0.22  $\mu$ mポリフッ化ビニリデンメンブレン等)等を用いて行われる。ガス滅菌法は、本発明の水溶液を充填する前に、アンプル、バイアル、シリンジ等の注射用容器に対して行われる。熱水浸漬滅菌法、熱水シャワー滅菌法、照射滅菌法や高圧蒸気滅菌法は、例えば、本発明の水溶液を前記の方法によって調製し、例えば、アンプル、バイアル、シリンジ等の適当な容器に充填した後に行われる。高圧蒸気滅菌は、例えば、100℃乃至125℃の条件で、5分乃至30分行うことが好ましい。本発明における滅菌方法としては、例えば、濾過滅菌法や高圧蒸気滅菌法等が好ましく、特に、濾過滅菌法(孔径0.22  $\mu$ mのフィルターを用いた濾過滅菌法)が好ましい。

- [0039] 本発明において、注射用容器は、密封可能であり、内容物の無菌性を保つことができる容器であればどのような形態であってもよいが、一般的に注射用製剤や注射剤の充填に用いられるバイアルやアンプルが好ましい。凍結乾燥品用の溶解液(例えば、注射用蒸留水や生理食塩液等)と共にシリンジに充填してプレフィルドシリンジ(ダブルチャンバー型シリンジ)とすることも可能である。これらの注射用容器は、どのような材質であってもよいが、例えば、バイアルやアンプルであればガラス材質やプラ

スチック材質のものが、例えば、ダブルチャンバー型シリンジであればプラスチック材質のものが好ましい。また、これらの材質を組み合わせ、例えば、内表面をプラスチック材質で被覆したガラス容器や、内表面をガラス材質で被覆したプラスチック容器も用いることができる。

- [0040] ガラス材質は、医薬品の充填用容器に使用可能なガラス材質であればよい。また、ガラス容器を用いる場合は、容器の内表面をシリコンでコーティングしたり、または二酸化ケイ素で処理してもよい。シリコンのコーティングは、シリコン系コーティング剤（例えば、ジメチルシリコンオイル、メチルフェニルシリコンオイル、メチルヒドロゲンシリコンオイル等）等を用いて、かかる容器の内表面を、被膜の厚さが約100  $\mu$ m以下、好ましくは約15  $\mu$ m乃至約50  $\mu$ m以下となるように、公知の方法、例えば、加熱蒸着法、プラズマ強化化学蒸着法、プラズマパルス化学蒸着法等の処理に付すことによって行われる。二酸化ケイ素の処理は、公知の方法、例えば、シリコート処理、波状プラズマ化学的気相法処理等に付すことによって行われる。また、予め二酸化ケイ素で内表面を処理したガラス容器（例えば、シリコートアンプル、シリコートバイアル等（塩谷硝子製、不二硝子製）、タイプIプラスアンプル、タイプIプラスバイアル等（SCHOTT製）等）を用いてもよい。
- [0041] プラスチック材質は、医薬品の充填用容器に使用可能なプラスチック材質であればよく、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリメチルペンテン、ポリエステル、ポリアミド、ポリカーボネート、または環状オレフィン系化合物もしくは架橋多環式炭化水素化合物の重合体樹脂等を特に制限無く用いることができる。
- [0042] 注射用容器としてアンプルを用いる場合、かかるアンプルは、本発明の水溶液を充填し、凍結乾燥に付した後に開口部を溶封して密封される。
- [0043] 注射用容器としてバイアルを用いる場合、かかるバイアルは、本発明の水溶液を充填し、凍結乾燥に付した後に開口部をゴム栓、所望によってアルミニウム製のキャップ等を組み合わせて密封される。
- [0044] 注射用容器として、シリンジ（ダブルチャンバー型シリンジ）を用いる場合、かかるシリンジは、本発明の水溶液をチャンバーの一室（例えば、シリンジの先端側）に充填し、凍結乾燥に付した後に、残るチャンバーの一室（例えば、プランジャーロッド部側）

に凍結乾燥品用の溶解液(例えば、注射用蒸留水や生理食塩液等)を充填し、注射針を装着するための先端部をゴム製またはプラスチック製の部品で密栓し、プランジャーロッド部をゴム製またはプラスチック製のガスケットまたはプランジャーロッドで密栓することにより密封される。

- [0045] 本発明の水溶液の充填に用いられる好ましい注射用容器としては、バイアルが挙げられる。特に、ガラスバイアルが好ましく、とりわけ、シリコンで内表面をコーティングしたガラスバイアルが好ましい。
- [0046] 凍結乾燥は、予備凍結乾燥、真空一次乾燥および二次乾燥の工程によって行われる。予備凍結乾燥は、約 $-50^{\circ}\text{C}$ 乃至約 $-40^{\circ}\text{C}$ で約2時間乃至約5時間、好ましくは約 $-50^{\circ}\text{C}$ 乃至約 $-45^{\circ}\text{C}$ で約2.5時間乃至約4.5時間凍結することにより行なわれる。真空一次乾燥は、予備凍結乾燥に引き続いて行なわれる工程である。真空一次乾燥は、真空度約5パスカル乃至約20パスカルの条件下、棚温を約 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至約 $20^{\circ}\text{C}$ に昇温し、その温度で約5時間乃至約10時間、好ましくは約 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至約 $15^{\circ}\text{C}$ に昇温し、その温度で約6時間乃至約9時間、真空一次乾燥することにより行なわれる。二次乾燥は、真空一次乾燥に引き続いて行なわれる工程である。二次乾燥は、約 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至約 $20^{\circ}\text{C}$ から約 $25^{\circ}\text{C}$ 乃至約 $55^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $35^{\circ}\text{C}$ 乃至約 $50^{\circ}\text{C}$ に昇温して乾燥し、所望によってその温度から約 $5^{\circ}\text{C}$ 乃至約 $15^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $10^{\circ}\text{C}$ 乃至約 $15^{\circ}\text{C}$ 低下させて乾燥する工程であり、約7時間乃至約10時間、好ましくは約7.5時間乃至約9.5時間かけて行なわれる。
- [0047] このように製造された本発明の凍結乾燥品を含有してなる注射用容器は、所望によって遮光性の包装が施される。かかる包装は、一般的に使用されている遮光性の包装であれば特に制限無く用いることができる。具体的には、特定の波長の光の透過性を抑えた素材の袋、プラスチックやアルミニウム等の遮光素材の袋、または遮光性のプラスチックを用いたシュリンク包装(例えば、シュリンクラベル等)やブリスター包装等を用いることができる。これらの遮光性包装は、組み合わせて用いることで、より遮光性を高めることができる。
- [0048] 本発明で用いられる5-チア-PG化合物は、光に対して不安定な物質であるため、本発明の凍結乾燥品を含有してなる注射用容器には遮光性の包装を施すことが

好ましい。例えば、箱等に入れて遮光することもできるが、特に、遮光性のプラスチックを用いたシュリンク包装（例えば、シュリンクラベル等）を施すことが好ましい。

- [0049] 本発明の凍結乾燥品において、水分含量は低いものが好ましく、例えば、約2%以下、好ましくは約1%以下、より好ましくは約0.8%以下、特に好ましくは約0.5%以下の水分含量であるものが好ましい。勿論、本発明の凍結乾燥品においては、水分含量は低い程好ましく、実質的に含まない、すなわち検出限界以下のものがとりわけ好ましい。本発明の凍結乾燥品においては、水分含量をより低くすることによって、5-チア-PG化合物の残存率をより高くすることができる。
- [0050] 本発明の凍結乾燥品は安定であり、純度安定性に優れている。本発明の凍結乾燥品は、例えば、凍結乾燥品を製造後、60℃の条件下で2週間保存しても、5-チア-PG化合物の残存率が約70%以上（約70%乃至約100%）、好ましくは約75%以上（約75%乃至約100%）、より好ましくは約80%以上（約80%乃至約100%）、特に好ましくは約85%以上（約85%乃至約100%）であるという特徴を有する。すなわち、本発明の凍結乾燥品は製造後、有効成分である5-チア-PG化合物が急速に分解することが無いので、臨床現場に残存率の高い凍結乾燥品を注射用製剤として供することが可能である。とりわけ残存率の高い凍結乾燥品、例えば、60℃の条件下で2週間保存後の5-チア-PG化合物の残存率が約95%以上（約95%乃至約100%）の凍結乾燥品を供するためには、(1)結晶マルトース、クエン酸およびクエン酸ナトリウムを添加剤として組み合わせて加え、pHを約4乃至約4.5、好ましくは約4乃至約4.3、特に好ましくは約4乃至約4.1に調整した本発明の水溶液を用いて凍結乾燥品を製造するか、または(2)結晶マルトース、クエン酸および水酸化ナトリウムを添加剤として組み合わせて加え、pHを約4乃至約5、好ましくは約4乃至約4.6に調整した本発明の水溶液を用いて凍結乾燥品を製造すればよい。
- [0051] また、本発明の凍結乾燥品は形態安定性にも優れている。本発明の凍結乾燥品は、例えば、凍結乾燥品を製造後、約60℃で約2週間、好ましくは約4週間保存しても実質的に形態変化をおこさず、保存前（初期）と実質的に同一であるという特徴（形態安定性）を有する。形態変化とは、凍結乾燥品の経時的な収縮、融解、潮解および／または溶解等の外観変化をいい、例えば、初期には海綿状、綿状、および／ま

たはスポンジ状であり、白色または極めて薄い淡黄色の色調を示した凍結乾燥ケーキが、時間を経るにつれて潰れ、飴状および／または半溶解状の黄色い色調に変化すること等が挙げられる。

[0052] 以下、本発明の凍結乾燥品のより具体的な製造法を示す。

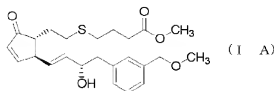
[0053] 本発明の凍結乾燥品は、通常の製剤学的手法に従って、例えば、5-チアーPG化合物の $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物と糖類(例えば、結晶マルトース等)とを適量の注射用蒸留水に溶解し、pH調節剤(例えば、クエン酸と水酸化ナトリウム等)を加えてpHを約3乃至約6.5、好ましくは約3.5乃至約5、特に好ましくは約4に調整し、さらに適量の注射用蒸留水を加えて液量を調整した後、除菌フィルター等を用いて濾過滅菌し、前記の注射用容器(好ましくは、シリコンで内表面をコーティングしたガラスバイアル等)に、1単位形態あたり5-チアーPG化合物を、例えば、約0.1 $\mu$ g乃至約20 $\mu$ g、好ましくは約1 $\mu$ g乃至約20 $\mu$ g、より好ましくは約1 $\mu$ g乃至約12 $\mu$ g、特に好ましくは約2 $\mu$ g、約5 $\mu$ g、約6 $\mu$ g、約10 $\mu$ g含有するように充填し、前記の凍結乾燥に付した後、密封することで製造することができる。尚、ここでいう単位形態とは、例えば、1バイアル、1アンプル等といった調剤時の単位となる形態をいう。

[0054] 本発明において、5-チアーPG化合物の安定化方法とは、本発明の凍結乾燥品中において、5-チアーPG化合物の分解を抑制する方法であり、また5-チアーPG化合物由来の分解物の生成を抑制する方法である。具体的には、(1)その凍結乾燥品の製造に用いる5-チアーPG化合物を $\alpha$ -シクロデキストリンとの包接化合物として加えること、(2)その凍結乾燥品の製造に用いる水溶液のpHを、糖類と、所望によってpH調節剤とを加え、約3乃至約6.5、好ましくは約3.5乃至約5、特に好ましくは約4に調整すること、および／または(3)凍結乾燥品の水分含量をより低くすることによってなされる。これらの何れかを、好ましくは全てを満たすことによって、より効果的に凍結乾燥品中での5-チアーPG化合物の分解を抑制せしめることが可能となる。

[0055] 本発明の組成物は、5-チアーPG化合物の保存に伴うメチル 4-([2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル]-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル)ブ

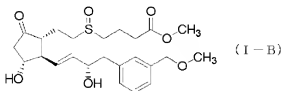
タノアート分解物(以下、単に分解物と略記する場合がある。)の生成を抑制したものである。ここで、分解物としては、例えば、式(I-A)

[0056] [化4]



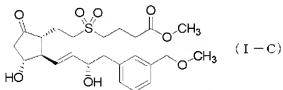
[0057] (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、式(I-B)

[0058] [化5]



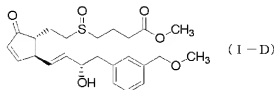
[0059] (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、式(I-C)

[0060] [化6]



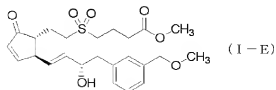
[0061] (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、式(I-D)

[0062] [化7]



[0063] (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、式(I-E)

[0064] [化8]





[0065] (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物等が挙げられる。

特に、式(I-A)、式(I-B)で示される化合物等が主たる分解物である。尚、前記式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)および(I-E)で示される化合物は、それぞれ、メチル 4-([2-((1R, 2S)-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル)-5-オキソシクロペンタ-3-エン-1-イル)エチル]スルファニル)ブタノアート(I-A)、メチル 4-([2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルフィニル)ブタノアート(I-B)、メチル 4-([2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルホニル)ブタノアート(I-C)、メチル 4-([2-((1R, 2S)-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル)-5-オキソシクロペンタ-3-エン-1-イル)エチル]スルフィニル)ブタノアート(I-D)、メチル 4-([2-((1R, 2S)-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル)-5-オキソシクロペンタ-3-エン-1-イル)エチル]スルホニル)ブタノアート(I-E)と命名される。尚、これらの命名は、IUPAC名を機械的に生成するコンピュータプログラム、ACD/NAME<sup>TM</sup>(Advanced Chemistry Development社)を用いて行ったものである。

[0066] 本発明の組成物、特に凍結乾燥品は、前記分解物の生成を極力減じることができるので、臨床現場に残存率の高い5-チア-PG化合物含有注射用製剤を供することが可能である。

[0067] 本発明の水溶液および本発明の凍結乾燥品における5-チア-PG化合物の残存率は、公知の分析方法(例えば、高速液体クロマトグラフ法、ガスクロマトグラフ法、薄層クロマトグラフ法等)を用いた測定結果をもとに算出することができるが、特に、高速液体クロマトグラフ法を用いて測定することが好ましい。高速液体クロマトグラフ法は、公知の方法によって行われる。具体的には、後述の実施例に記載の方法で行なうことができる。本法を用いて、保存前、保存後の5-チア-PG化合物のピーク面積を測定することによって、5-チア-PG化合物の残存率を算出することが可能である。

。

[0068] 前記したように、本発明の凍結乾燥品においては、水分含量を低くすることによっても、分解物の生成を抑制することができる。凍結乾燥品中の水分含量は、公知の分析方法(例えば、カールフィッシャー法等)を用いて測定することができる。具体的には、後述の実施例に記載の方法で行うことができる。

[0069] [医薬品への適用]

本発明の組成物、特に凍結乾燥品は、EP4作働活性を有する5-チアー-PG化合物を含有しているので、哺乳動物(例えば、ヒト、非ヒト動物、例えば、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等)における、EP4介在性疾患の予防、治療および/または進行抑制を目的に、注射剤として使用することができる。ここで、EP4介在性疾患としては、その疾患の形成、成立、増悪等の過程に、あるいは治癒の過程にEP4が関与している疾患であればよく、例えば、免疫疾患(例えば、自己免疫疾患(例:筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス等)、臓器移植後の拒絶反応等)、喘息、神経細胞死、肺傷害、肝障害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、火傷性疼痛、敗血症、血球食食症候群、マクロファージ活性化症候群、スティル(Still)病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック、睡眠異常、血小板凝集、骨疾患(例えば、骨形成異常、骨量低下疾患等)等が挙げられる。なかでも、本発明の組成物、特に凍結乾燥品の適応としては、潰瘍性大腸炎や骨疾患、とりわけ骨量低下疾患が好適である。尚、骨量低下疾患とは、骨密度の低下、骨組織の劣化等の症状を伴う骨量の低下が起こる疾患をいい、例えば、(1)原発性骨粗鬆症(例えば、加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症、椎体骨折等)、(2)二次性骨粗鬆症(例えば、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リウマチ性骨粗鬆症等)、(3)癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損(歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損

等)、骨壊死等のような骨疾患等が挙げられる。さらにまた、本発明の組成物、特に凍結乾燥品は、骨の手術後の骨形成(例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等)の促進・治癒促進を目的に、注射剤として使用することができる。また骨移植代替療法等にも用いることができる。

- [0070] 上記の骨量低下疾患のうち、本発明の組成物、特に凍結乾燥品の適応として最も好ましい疾患としては、椎体骨折が挙げられる。
- [0071] 本発明の組成物、特に凍結乾燥品は、前記の疾患の予防、治療および／または進行抑制等を目的として、溶解液および／または希釈液を用いて患者に投与可能な形態、すなわち注射剤とした後に、生体内に投与される。ここで、溶解液および／または希釈液としては、例えば、注射用蒸留水、生理食塩液、糖液、その他汎用の輸液等、生体内、好ましくは静脈内に注射可能な水溶液であればよい。
- [0072] 本発明の組成物、特に凍結乾燥品を用いて調製した注射剤の一日の投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、投与の時期、間隔などによって異なり、特に限定されないが、例えば、EP4介在性疾患の予防、治療および／または進行抑制を目的に注射剤として用いる場合、1日用量として、患者の体重1kgあたり、約4ng乃至約0.36  $\mu$ gの5-チア-PG化合物を投与することが好ましい。とりわけ、椎体骨折の治療剤として静脈内に点滴投与する場合、1日用量として、患者の体重1kgあたり、約0.12  $\mu$ gの5-チア-PG化合物を投与することが好ましい。椎体骨折の治療剤として静脈内に点滴投与する場合のより具体的な投与方法としては、例えば、患者の体重1kgあたり、約0.12  $\mu$ gの5-チア-PG化合物を1日二回にわけ、午前と午後に二時間ずつかけて点滴投与する方法等が挙げられる。
- [0073] 本発明の組成物、特に凍結乾燥品を用いて調製した注射剤は、他の薬剤、例えば、ホスホジエステラーゼ4阻害薬、ビスホスホネート製剤、ビタミンD製剤、カルシウム製剤、エストロゲン製剤、カルシトニン製剤、イソフラボン製剤、タンパク同化ステロイド薬、ビタミンK製剤、カテプシンK阻害薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬、副甲状腺ホルモン、成長因子、カスパーゼ-1阻害薬、PTHrP誘導体、メタロプロテインアーゼ阻害薬、ファルネソイドX受容体作働薬、エストロゲン作働薬、プロゲステロン作働

薬等と併用して使用してもよい。併用するこれらの薬剤の投与方法は特に限定されず、経口投与であっても非経口投与であってもよい。

- [0074] ホスホジエステラーゼ阻害薬(PDE4)としては、例えば、シロミラスト(Cilomilast)、ロフルミラスト(Roflumilast)、アロフィリン(Arofyline)、OPC-6535、ONO-6126、IC-485、AWD-12-281、CC-10004、CC-1088、KW-4490、Iirimilast、ZK-117137、YM-976、BY-61-9987、CC-7085、CDC-998、MEM-1414、ND-1251、Bay19-8004、D-4396、PD-168787、アチゾラム(Atizoram)、シパムフィリン(Cipamfylline)、ロリプラム(Rolipram)、NIK-616、SCH-351591、V-11294A等が挙げられる。
- [0075] ビスホスホネート製剤としては、例えば、アレンドロン酸ナトリウム水和物(Alendronate sodium hydrate)、イバンドロン酸(Ibandronic acid)、インカドロン酸二ナトリウム(Incadronate disodium)、エチドロン酸二ナトリウム(Etidronate disodium)、オルパドロナート(Olpadronate)、クロドロン酸ナトリウム水和物(Clodronate sodium hydrate)、ゾレドロン酸(Zoledronic acid)、チルドロン酸二ナトリウム(Tiludronate disodium)、ネリドロナート(Neridronate)、パミドロン酸二ナトリウム(Pamidronate disodium)、ピリドロナート(Pridronate)、ミノドロン酸水和物(Minodronic acid hydrate)、リセドロン酸ナトリウム水和物(Sodium risedronate hydrate)、YM175等が挙げられる。
- [0076] ビタミンD製剤としては、例えば、アルファカルシドール、ファレカルシトリオール、カルシトリオール、 $1\alpha$ 、25-ジヒドロキシコレカルシフェロール、ジヒドロタキステロール、ST-630、KDR、ST-630、ED-71、ロカルトロール(Ro44-7190)、タカルシトール、マキサカルシトール等が挙げられる。
- [0077] カルシウム製剤としては、例えば、塩化カルシウム(calcium chloride)、グルコン酸カルシウム(calcium gluconate)、グリセリン酸カルシウム(calcium glycerophosphate)、乳酸カルシウム(calcium lactate)、L-アスパラギン酸カルシウム(calcium L-aspartate)、リン酸水素カルシウム(dibasic calcium phosphate)等が挙げられる。
- [0078] エストロゲン製剤としては、例えば、エストラジオール(Estradiol)、安息香酸エストラジオール(Estradiol benzoate)、エストラジオールシビオネート(Estradiol cypionate)、エストラジオールジプロピオネート(Estradiol dipropionate)、エストラジオールエナンチオ(Estradiol enanthate)、エストラジオールヘキサヒドロベンゾアート(Estradiol hexah

ydrobenzoate)、エストラジオールフェニルプロピオナート(Estradiol phenylpropionate)、エストラジオールウンデカノアート(Estradiol undecanoate)、吉草酸エストラジオール(Estradiol valerate)、エストロン(Estrone)、エチニルエストラジオール(Ethynyl estradiol)、メストラノール(Mestranol)等が挙げられる。

[0079] カルシトニン製剤としては、例えば、カルシトニン (calcitonin)、サケカルシトニン (salmon calcitonin; STH-32、SMC20-51)、ニワトリカルシトニン (chicken calcitonin; MCI-536)、セカルシフェロール (secalciferol)、エルカトニン (elcatonin)、TJN-135等が挙げられる。

[0080] イソフラボン製剤としては、例えば、イブプリフラボン等が挙げられる。

[0081] タンパク同化ステロイド薬としては、例えば、オキシメロン(Oxymetholone)、スタノゾール(Stanozolol)、デカン酸ナンドロロン(Nandrolone Decanoate)、フェニルプロピオン酸ナンドロロン(Nandrolone phenylpropionate)、シクロヘキシルプロピオン酸ナンドロロン(Nandrolone cyclohexylpropionate)、酢酸メテノロン(Metenolone acetate)、メスタノロン(Mestanolone)、エチルエストレノール(Ethylestrenol)、カルステロン(Calusterone)等が挙げられる。

[0082] ビタミンK製剤としては、例えば、メナテトレノン(menatetrenone)、フィトナジオン(phytonadione)等が挙げられる。

[0083] カテプシンK阻害薬としては、例えば、ONO-5334等が挙げられる。

[0084] HMG-CoA還元酵素阻害薬としては、例えば、プラバスタチン(ナトリウム) (pravastatin (sodium))、シンバスタチン(simvastatin)、フルバスタチン(ナトリウム) (fluvastatin (sodium))、セリバスタチン(ナトリウム) (cerivastatin (sodium))、イタバスタチン(itavastatin)、アトルバスタチン(カルシウム水和物) (atorvastatin (calcium hydrate))、ロバスタチン(lovastatin)、ピタバスタチン(カルシウム) (pitavastatin (calcium))、ZD-4522等が挙げられる。

[0085] 副甲状腺ホルモンとしては、例えば、乾燥甲状腺(dried thyroid)、レボチロキシンナトリウム(levothyroxine sodium)、リオチロニンナトリウム(liothyronine sodium)、プロピルチオウラシル(propylthiouracil)、チアマゾール(thiamazole)等が挙げられる。

[0086] 成長因子としては、例えば、線維芽細胞成長因子(FGF)、血管内皮成長因子(VE

GF)、肝細胞成長因子(HGF)、インシュリン様成長因子等が挙げられる。

[0087] カスパーゼー1阻害薬としては、例えば、ニトロフルビプロフェン、ブラルナカサン等が挙げられる。

[0088] PTHrP誘導体としては、例えば、hPTHrP、RS-66271等が挙げられる。

[0089] メタロプロテイナーゼ阻害薬としては、例えば、ONO-4817等が挙げられる。

[0090] ファルネソイドX受容体作働薬としては、例えば、SR-45023A等が挙げられる。

[0091] エストロゲン作働薬としては、例えば、TSE-424、WJ-713/MPA、酒石酸ラソフォキシフェン、エストラジオール、酢酸テリパラチド、酢酸オサテロン等が挙げられる。

[0092] プログステロン作働薬としては、例えば、トリメグストン等が挙げられる。

[0093] 以上の併用薬剤は例示であつて、これらに限定されるものではない。

[0094] 他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせる投与してもよい。また、併用する薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

[0095] [毒性]

本発明において用いられる5-チアーPG化合物の毒性は十分に低いものであるため、本発明の組成物、特に凍結乾燥品は医薬品として安全に使用することができる。また、本発明の組成物、特に凍結乾燥品は、毒性の確認されていない分解物の保存に伴う生成を極力抑えることができるため、5-チアーPG化合物の生体への曝露の危険性を減らすことができる。

#### 発明の効果

[0096] 本発明によって供される医薬組成物、特に凍結乾燥品は安定であるため、保存期間中における分解物の生成を極力抑えた、純度、形態、いずれの面においても安定で高品質な注射用製剤として、品質を劣化させることなく安全な状態で臨床に提供することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

[0097] 以下に、実施例を挙げて本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0098] また、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

## [0099] [実施例1]

メチル 4- {[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物を含有する水溶液の製造

## 1-1: マルトース処方

[処方1-1-1] 含量: 10  $\mu$ g/バイアル、添加剤: マルトース

注射用水に、メチル 4- {[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物 (9.7mg: メチル 4- {[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアートとして2mg) と結晶マルトース (10g) を加え、注射用水を用いて120mLとした。均一な溶液とした後、無菌フィルター(デュラポア製0.22  $\mu$ mメンブレン)でろ過し、本発明の水溶液を製造した。各水溶液の溶状は、無色澄明であった。尚、本処方では3ロットを製造し、各水溶液のろ過後のpHは、6.00(ロットA-1)、6.00(ロットA-2)、5.58(ロットA-3)であった。

[0100] [処方1-1-2] 含量: 10  $\mu$ g/バイアル、添加剤: マルトース、クエン酸

注射用水に、メチル 4- {[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物 (9.7mg: メチル 4- {[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアートとして2mg) と結晶マルトース (10g) を加え、各種濃度 (0.5N, 0.05N, 0.01N) のクエン酸水溶液を適量加えてpHを調整し、注射用水を用いて120mLとした。均一な溶液とした後、無菌フィルター(デュラポア製0.22  $\mu$ mメンブレン)でろ過し、本発明の水溶液を製造した。各水溶液の溶状は、無色澄明であった。尚、本処方では6ロットを製造し、各水溶液のろ過後のpH

Hは、4. 40(ロットB-1)、5. 32(ロットB-2)、3. 75(ロットB-3)、3. 16(ロットB-4)、3. 72(ロットB-5)、3. 69(ロットB-6)であった。

[0101] [処方1-1-3] 含量:10  $\mu$ g/バイアル、添加剤:マルトース、クエン酸、クエン酸ナトリウム

注射用水に、メチル 4-{{2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物(9. 7mg:メチル 4-{{2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートとして2mg)、結晶マルトース(10 g)および0. 01Nクエン酸水溶液(10mL)を加え、さらに0. 05Nクエン酸ナトリウム水溶液を適量加えてpHを調整し、注射用水を用いて120mLとした。均一な溶液とした後、無菌フィルター(デュラポア製0. 22  $\mu$ mメンブレン)でろ過し、本発明の水溶液を製造した。各水溶液の溶状は、無色澄明であった。尚、本処方で3ロットを製造し、各水溶液のろ過後のpHは、4. 12(ロットC-1)、4. 58(ロットC-2)、5. 06(ロットC-3)であった。

[0102] [処方1-1-4] 含量:10  $\mu$ g/バイアル、添加剤:マルトース、クエン酸、水酸化ナトリウム

注射用水に、メチル 4-{{2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物(9. 7mg:メチル 4-{{2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートとして2mg)、結晶マルトース(10 g)および0. 01Nクエン酸水溶液(10mL)を加え、さらに0. 05N水酸化ナトリウム水溶液を適量加えてpHを調整し、注射用水を用いて120mLとした。均一な溶液とした後、無菌フィルター(デュラポア製0. 22  $\mu$ mメンブレン)でろ過し、本発明の水溶液を製造した。各水溶液の溶状は、無色澄明であった。尚、本処方で4ロットを製造し、各



水溶液のろ過後のpHは、4.11(ロットD-1)、4.58(ロットD-2)、5.09(ロットD-3)、5.72(ロットD-4)であった。

#### 1-2:乳糖処方

〔処方1-2-1〕 含量:10 $\mu$ g/バイアル、添加剤:乳糖

注射用水に、メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物(9.4mg:メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートとして2mg)と乳糖(10g)を加え、注射用水を用いて120mLとした。均一な溶液とした後、無菌フィルター(デュラポア製0.22 $\mu$ mメンブレン)でろ過し、本発明の水溶液(ロットE)を製造した。水溶液の溶状は、無色澄明であり、pHは約4乃至約5の値を示した。

[0103] 〔処方1-2-2〕 含量:100 $\mu$ g/バイアル、添加剤:乳糖

注射用水に、メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物(94mg:メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートとして20mg)と乳糖(10g)を加え、注射用水を用いて120mLとした。均一な溶液とした後、無菌フィルター(デュラポア製0.22 $\mu$ mメンブレン)でろ過し、本発明の水溶液(ロットF)を製造した。水溶液の溶状は、無色澄明であり、pHは約4乃至約5の値を示した。

[0104] 〔実施例2〕

実施例1で製造した水溶液を、0.6mLずつシリコンコーティングガラスバイアルに充填し、25℃、60%相対湿度(RH)条件下で24時間保存した。保存後の各バイアル中のメチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキソシクロ

ペンチル)エチル]スルファニル}ブタノートを以下の条件で測定し、残存率を評価した。

[0105] [残存率の評価方法]

以下に残存率の評価方法を記載するが、以下の表記は日本薬局方の通則に準ずるものとする。例えば、「正確に」という記載はその桁までを正確にはかることを意味し、「約」という記載は±10%の範囲を意味するものとする。

(1) 試料溶液および標準溶液の調製

<試料溶液の調製>

検体3本について、それぞれに後記の内標準溶液2を加え、メチル 4-([2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノートと4-ヒドロキシ安息香酸ブチルの濃度比が後記の標準溶液と同じになるように混合した。この検体3本について、それぞれから0.4mLずつ採取し混合して試料溶液を調製した。

<標準溶液の調製>

メチル 4-([2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノートを約25mg秤量し、メタノールに溶解し正確に100mLとした。この液を正確に4mLはかりとり、後記の内標準液1を4mL正確に加え、さらにメタノールを加えて正確に100mLとした。この液を使用時に水で2倍希釈して用いた(メチル 4-([2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノート濃度: 5 µg/mL、内標準物質濃度: 約3 µg/mL)。

<内標準溶液1の調製>

4-ヒドロキシ安息香酸ブチルを30mg秤量し、メタノールを加えて200mLとした(4-ヒドロキシ安息香酸ブチル濃度: 150 µg/mL)。

<内標準溶液2の調製>

内標準溶液1を4mL正確にはかりとり、メタノールを加えて正確に100mLとした(4-ヒドロキシ安息香酸ブチル濃度:  $6 \mu\text{g/mL}$ )。

## (2) 高速液体クロマトグラフ

試料溶液につき、以下の条件で高速液体クロマトグラフを行った。

### <試験条件>

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 210nm);

カラム: 内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5  $\mu\text{m}$ の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填(例えば、YMC-Pack ODS A302等);

カラム温度: 50℃付近の一定温度;

移動相: 水/アセトニトリル/メタノール混合溶媒(水:アセトニトリル:メタノール=58:25:17);

流速: 1.0mL/分;

分析時間: 40分(標準溶液は20分);

保持時間の目安: メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートの約15分、内標準物質: 約18分。

## (3) 残存率の算出

試料溶液および標準溶液における内標準物質のピーク面積に対するメチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートのピーク面積の比より計算した。

### [0106] [結果]

得られた結果を以下の表1～表4に示す。尚、表中には、保存前(ろ過後)のpHと保存後のpHとを併せて記載し、保存後のpHは、未測定のものには「-」と記載した。添加剤として結晶マルトースを単独で用い、pHが約5.5乃至約6.5の範囲内とした場合は、5-チア-PG化合物の25℃、60%相対湿度(RH)の条件下で24時間保存後の残存率は約94%乃至約100%であった(表1)。また、添加剤として結晶マル

トースとクエン酸とを組み合わせる用い、pHを約3.5乃至約5.5に調整した場合は、5-チア-PG化合物の25℃、60%相対湿度(RH)の条件下で24時間保存後の残存率は約97%乃至約100%であった(表2)。さらに、添加剤として結晶マルトース、クエン酸およびクエン酸ナトリウムを組み合わせる用い、pHを約4乃至約5.5に調整した場合は、5-チア-PG化合物の25℃、60%相対湿度(RH)の条件下で24時間保存後の残存率は約99%乃至約100%であった(表3)。またさらに、添加剤として結晶マルトース、クエン酸および水酸化ナトリウムを組み合わせる用い、pHを約4乃至約6に調整した場合は、5-チア-PG化合物の25℃、60%相対湿度(RH)の条件下で24時間保存後の残存率は約98%乃至約100%であった(表4)。

[0107] [表1]

表1

ロット番号	A-1	A-2	A-3
ろ過後のpH	6.00	6.00	5.58
保存後のpH	6.35	-	5.70
残存率(%)	98.6	94.1	94.7

[0108] [表2]

表2

ロット番号	B-1	B-2	B-3	B-4	B-5	B-6
ろ過後のpH	4.40	5.32	3.75	3.16	3.72	3.69
保存後のpH	4.60	5.63	3.82	3.18	-	3.65
残存率(%)	100.2	97.2	98.6	93.2	99.6	100.0

[0109] [表3]

表3

ロット番号	C-1	C-2	C-3
ろ過後のpH	4.12	4.58	5.06
保存後のpH	-	-	-
残存率(%)	99.3	99.5	99.2

[0110] [表4]

表4

ロット番号	D-1	D-2	D-3	D-4
ろ過後のpH	4.11	4.58	5.09	5.72
保存後のpH	4.08	4.57	5.05	5.66
残存率(%)	99.1	100.3	98.7	98.5

## [0111] [実施例3]

メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物を含有する凍結乾燥品の製造

## 3-1: マルトース処方

[処方3-1-1] 含量: 10  $\mu$ g/バイアル、添加剤: マルトース

注射用水に、メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物(9.7mg:メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノートとして2mg)と結晶マルトース(10g)を加え、注射用水を用いて120mLとした。均一な溶液(pH5.66)とした後、無菌フィルター(デュラポア製0.22  $\mu$ mメンブレン)でろ過し、0.6mLずつシリコンコーティングガラスバイアルに充填した。このバイアルを-40℃以下に冷却して溶液を凍結させ、次いで約20パスカルの真空度で徐々に昇温して10℃で7時間乾燥した。その後、45℃で最終乾燥することで本発明の凍結乾燥品(ロットa-1)を製造した。凍結乾燥品の外観は、白色の塊または粉末であった。

[0112] [処方3-1-2] 含量: 10  $\mu$ g/バイアル、添加剤: マルトース、クエン酸

注射用水に、メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物(9.7mg:メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-

−3−ヒドロキシ−4−[3−(メキシメチル)フェニル]ブタ−1−エニル}−5−オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートとして2mg)、結晶マルトース(10 g)および0.01Nクエン酸水溶液(10mL)を加えてpHを調整(pH3.64)し、注射用水を用いて120mLとした。均一な溶液とした後、無菌フィルター(デュラポア製0.22 μmメンブレン)でろ過し、0.6mLずつシリコンコーティングガラスバイアルに充填した。このバイアルを−40℃以下に冷却して溶液を凍結させ、次いで約20バスカルの真空度で徐々に昇温して10℃で7時間乾燥した。その後、45℃で最終乾燥することで本発明の凍結乾燥品(ロットb−1)を製造した。凍結乾燥品の外観は、白色の塊または粉末であった。

[0113] [処方3−1−3] 含量:10 μg/バイアル、添加剤:マルトース、クエン酸、クエン酸ナトリウム

注射用水に、メチル 4−{[2−((1R, 2R, 3R)−3−ヒドロキシ−2−{(1E, 3S)−3−ヒドロキシ−4−[3−(メキシメチル)フェニル]ブタ−1−エニル}−5−オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートのα−シクロデキストリン包接化合物(9.7mg:メチル 4−{[2−((1R, 2R, 3R)−3−ヒドロキシ−2−{(1E, 3S)−3−ヒドロキシ−4−[3−(メキシメチル)フェニル]ブタ−1−エニル}−5−オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートとして2mg)、結晶マルトース(10 g)および0.01Nクエン酸水溶液(10mL)を加え、さらに0.05Nクエン酸ナトリウム水溶液を適量加えてpHを調整(pH4.07, pH4.53, pH5.09)し、注射用水を用いて120mLとした。均一な溶液とした後、無菌フィルター(デュラポア製0.22 μmメンブレン)でろ過し、0.6mLずつシリコンコーティングガラスバイアルに充填した。このバイアルを−40℃以下に冷却して溶液を凍結させ、次いで約20バスカルの真空度で徐々に昇温して10℃で7時間乾燥した。その後、45℃で最終乾燥することで本発明の凍結乾燥品(ろ過前のpHでロットを区別:ロットc−1(pH4.07)、ロットc−2(pH4.53)、ロットc−3(pH5.09))を製造した。凍結乾燥品の外観は、白色の塊または粉末であった。

[0114] [処方3−1−4] 含量:10 μg/バイアル、添加剤:マルトース、クエン酸、水酸化ナトリウム

注射用水に、メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物(9.7mg:メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノートとして2mg)、結晶マルトース(10g)および0.01Nクエン酸水溶液(10mL)を加え、さらに0.05N水酸化ナトリウム水溶液を適量加えてpHを調整(pH4.07, pH4.54, pH5.04)し、注射用水を用いて120mLとした。均一な溶液とした後、無菌フィルター(デュラポア製0.22 $\mu$ mメンブレン)でろ過し、0.6mLずつシリコンコーティングガラスバイアルに充填した。このバイアルを-40℃以下に冷却して溶液を凍結させ、次いで約20パスカルの真空度で徐々に昇温して10℃で7時間乾燥した。その後、45℃で最終乾燥することで本発明の凍結乾燥品(ろ過前のpHでロットを区別:ロットd-1(pH4.07)、ロットd-2(pH4.54)、ロットd-3(pH5.04))を製造した。凍結乾燥品の外観は、白色の塊または粉末であった。

[0115] [実施例4]

実施例3で製造した凍結乾燥品を、(1)60℃の条件下で1週間、(2)60℃の条件下で2週間、(3)60℃の条件下で3週間、(4)40℃、75%相対湿度(RH)条件下で1ヶ月間保存した。保存後の各サンプルおよび保存前のサンプル(Initial:初期)について、(a)外観、(b)再溶解時外観、(c)再溶解時pH、(d)水分含量、および(e)残存率の各項目を、以下の評価方法を用いて評価した。

[評価方法]

(a) 外観

保存前および保存後の凍結乾燥品の外観を観察した。

(b) 再溶解時外観

保存前および保存後の凍結乾燥品を0.6mLの注射用水で溶解し、外観を観察した。

(c) 再溶解時pH

保存前および保存後の凍結乾燥品を0.6mLの注射用水で溶解し、pHを測定した。

(d) 水分含量

保存前の凍結乾燥品中における水分含量を以下の試験条件を用いてカールフィッシャー法(容量法)で測定した。

<試験条件>

装置:水分測定装置(三菱化学)CA-06

方法:容量法(KF)

試薬:脱水溶剤(GEX)、カールフィッシャー試薬(SS-X)3mg(三菱化学)

(e) 残存率

保存前および保存後の凍結乾燥品を検体とし、実施例2に記載の測定法によってメチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートの残存率を測定した。尚、試料溶液は、検体3本について、それぞれに適当量の水と後記の内標準溶液2を加え、メチル 4-[[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートと4-ヒドロキシ安息香酸ブチルの濃度比が前記の標準溶液と同じになるように混合し、この検体3本について、それぞれから0.4mLずつ採取し混合することにより調製した。

[結果]

得られた結果を以下の表5～表9(表5:Initial;表6:60℃、1週間;表7:60℃、2週間;表8:60℃、4週間;表9:40℃、75%RH、1ヶ月間)に示した。添加剤として結晶マルトースを単独で加えた水溶液を用いて凍結乾燥品を製造した場合(水溶液中にpH調節剤を加えない場合:ロットa-1)は、60℃の条件下で2週間保存後の該凍結乾燥品中の5-チア-PG化合物の残存率は約85%乃至約100%であった(表7)。また、添加剤として結晶マルトースとクエン酸とを組み合わせ、pHを約3.5乃至約4に調整した水溶液を用いて凍結乾燥品を製造した場合(ロットb-1)は、60℃の条



件下で2週間保存後の該凍結乾燥品中の5-チア-PG化合物の残存率は約90%乃至約100%であった(表7)。さらに、添加剤として結晶マルトース、クエン酸およびクエン酸ナトリウムを組み合わせ、pHを約4乃至約5.5に調整した水溶液を用いて凍結乾燥品を製造した場合(ロットc-1、ロットc-2、ロットc-3)は、60℃の条件下で2週間保存後の該凍結乾燥品中の5-チア-PG化合物の残存率は約92%乃至約100%であった(表7)。またさらに、添加剤として結晶マルトース、クエン酸および水酸化ナトリウムを組み合わせ、pHを約4乃至約5.5に調整した水溶液を用いて凍結乾燥品を製造した場合(ロットd-1、ロットd-2、ロットd-3)は、60℃の条件下で2週間保存後の該凍結乾燥品中の5-チア-PG化合物の残存率は約93%乃至約100%であった(表7)。尚、外観および再溶解時外観については何れの検体でも保存による変化は観察されなかった。検討した凍結乾燥品中、60℃の条件下で2週間保存後の5-チア-PG化合物の残存率が特に良好(約95%乃至約100%の残存率)であった凍結乾燥品(ロットc-1、ロットd-1、ロットd-2)は、より長期間の保存でも安定であり、例えば、60℃の条件下で4週間保存後も約92%乃至約100%の残存率を示した(表8)。また、40℃、75%RHの条件下で1ヶ月間保存後の残存率では、いずれの凍結乾燥品も良好な結果を示したが、特に添加剤として結晶マルトース、クエン酸およびクエン酸ナトリウムを組み合わせ、pHを約4乃至約5.5に調整した水溶液を用いて製造した凍結乾燥品(ロットc-1、ロットc-2、ロットc-3)や、添加剤として結晶マルトース、クエン酸および水酸化ナトリウムを組み合わせ、pHを約4に調整した水溶液を用いて製造した凍結乾燥品(ロットd-1)で良好な結果が得られた(表9)。

[0116] [表5]

表5		Initial		
ロット番号	外観	再溶解時外観	再溶解時pH	水分含量(%)
a-1	白色の塊または粉末	無色透明	7.40	0.82
b-1	白色の塊または粉末	無色透明	4.57	0.99
c-1	白色の塊または粉末	無色透明	4.76	0.82
c-2	白色の塊または粉末	無色透明	5.09	0.72
c-3	白色の塊または粉末	無色透明	5.47	0.87
d-1	白色の塊または粉末	無色透明	4.34	0.71
d-2	白色の塊または粉末	無色透明	4.84	0.45
d-3	白色の塊または粉末	無色透明	5.83	0.56

[0117] [表6]

表6		60℃、1週間保存		
ロット番号	外観	再溶解時外観	再溶解時pH	残存率(%)
a-1	白色の塊または粉末	無色透明	7.25	92.3
b-1	白色の塊または粉末	無色透明	4.38	95.3
c-1	白色の塊または粉末	無色透明	4.84	96.0
c-2	白色の塊または粉末	無色透明	5.05	97.3
c-3	白色の塊または粉末	無色透明	5.50	95.6
d-1	白色の塊または粉末	無色透明	4.38	98.7
d-2	白色の塊または粉末	無色透明	4.87	98.0
d-3	白色の塊または粉末	無色透明	5.20	97.0

[0118] [表7]

表7		60℃、2週間保存		
ロット番号	外観	再溶解時外観	再溶解時pH	残存率(%)
a-1	白色の塊または粉末	無色透明	7.57	85.5
b-1	白色の塊または粉末	無色透明	4.40	92.7
c-1	白色の塊または粉末	無色透明	4.79	95.3
c-2	白色の塊または粉末	無色透明	5.08	93.9
c-3	白色の塊または粉末	無色透明	5.45	92.8
d-1	白色の塊または粉末	無色透明	4.42	97.4
d-2	白色の塊または粉末	無色透明	4.86	96.4
d-3	白色の塊または粉末	無色透明	5.26	93.5

[0119] [表8]

表8		60℃、4週間保存		
ロット番号	外観	再溶解時外観	再溶解時pH	残存率(%)
a-1	白色の塊または粉末	無色透明	5.72	76.2
b-1	白色の塊または粉末	無色透明	4.06	89.0
c-1	白色の塊または粉末	無色透明	4.43	92.8
c-2	白色の塊または粉末	無色透明	4.71	91.3
c-3	白色の塊または粉末	無色透明	5.16	88.0
d-1	白色の塊または粉末	無色透明	5.14	95.6
d-2	白色の塊または粉末	無色透明	5.84	93.8
d-3	白色の塊または粉末	無色透明	6.06	89.7

[0120] [表9]

表9 40℃、75%RH1ヶ月間保存

ロット番号	外観	再溶解時外観	再溶解時pH	残存率(%)
a-1	白色の塊または粉末	無色透明	5.78	97.1
b-1	白色の塊または粉末	無色透明	3.98	97.7
c-1	白色の塊または粉末	無色透明	4.35	99.3
c-2	白色の塊または粉末	無色透明	4.71	99.3
c-3	白色の塊または粉末	無色透明	5.37	98.8
d-1	白色の塊または粉末	無色透明	5.20	98.3
d-2	白色の塊または粉末	無色透明	5.65	97.6
d-3	白色の塊または粉末	無色透明	6.04	97.0

## [0121] [実施例5]

[処方5-1-1] 含量:500 $\mu$ g/バイアル、添加剤:マルトースもしくは乳糖  
 注射用水に、メチル 4-[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物(480mg:メチル 4-[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートとして100mg)と、結晶マルトース(10g)または乳糖(10g)を加え、注射用水を用いて120mLとした。均一な溶液とした後、無菌フィルター(デュラポア製0.22 $\mu$ mメンブレン)でろ過し、0.6mLずつシリコンコーティングガラスバイアルに充填した。このバイアルを-40℃以下に冷却して溶液を凍結させ、次いで約20パスカルの真空度で徐々に昇温して10℃で7時間乾燥した。その後、45℃で最終乾燥することで凍結乾燥品を製造した。凍結乾燥品の外観は、白色でケーキにひび割れが見られた。尚、添加剤としてマルトースを単独で用いた場合、ろ過前の水溶液のpHは7付近の値を示した。

## [0122] [実施例6]

実施例5で製造した凍結乾燥品を、(1)60℃の条件下で1週間、(2)60℃の条件下で2週間、(3)60℃の条件下で3週間保存した。保存後の各サンプルおよび保存前のサンプル(Initial:初期)について、(a)外観、(b)再溶解時外観、(c)再溶解時pH、(d)水分含量、および(e)残存率の各項目を、実施例4に記載の評価方法を用いて評価した。

[結果]

得られた結果を以下の表10～表13(表10:Initial;表11:60℃、1週間;表12:60℃、2週間;表13:60℃、4週間)に示した。外観および再溶解時外観については何れの検体でも保存による変化は観察されなかった。残存率については、pHが6.5以下(再溶解時pH)のもの、すなわち、乳糖を用いたもののほうが良好な結果を示した。

[0123] [表10]

表10		Initial		
添加剤	外観	再溶解時外観	再溶解時pH	水分含量(%)
乳糖	白色・割れ	無色・透明	6.44	1.19
マルトース	白色・割れ	無色・透明	8.31	1.09

[0124] [表11]

表11		60℃、1週間保存		
ロット番号	外観	再溶解時外観	再溶解時pH	残存率(%)
乳糖	白色・割れ	無色・透明	6.46	99.2
マルトース	白色・割れ	無色・透明	7.74	96.1

[0125] [表12]

表12		60℃、2週間保存		
ロット番号	外観	再溶解時外観	再溶解時pH	残存率(%)
乳糖	白色・割れ	無色・透明	6.11	99.5
マルトース	白色・割れ	無色・透明	7.48	93.1

[0126] [表13]

表13		60℃、4週間保存		
ロット番号	外観	再溶解時外観	再溶解時pH	残存率(%)
乳糖	白色・割れ	無色・透明	6.56	98.5
マルトース	白色・割れ	無色・透明	7.17	89.6

[0127] [実施例7]

7-1:乳糖処方

[処方7-1-1] 含量:10 μg/パイアル、添加剤:乳糖

注射用水に、メチル 4-{{2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアートのα-シクロデキストリン包接化合物(9.4mg:メチル 4-{{2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{{(1E, 3S)

−3−ヒドロキシ−4−[3−(メキシメチル)フェニル]ブタ−1−エニル}−5−オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートとして2mg)と乳糖(10g)を加え、注射用水を用いて120mLとした。均一な溶液とした後、無菌フィルター(デュラポア製0.22μmメンブレン)でろ過し、0.6mLずつシリコンコーティングガラスバイアルに充填した。このバイアルを−40℃以下に冷却して溶液を凍結させ、次いで約20<sup>ハ</sup>スカル<sup>ハ</sup>の真空度で徐々に昇温して10℃で7時間乾燥した。その後、45℃で最終乾燥することで本発明の凍結乾燥品を製造した。凍結乾燥品の外観は、白色の塊または粉末であり、水分含量は1%であった。

[0128] [処方7-1-2] 含量:100μg/バイアル、添加剤:乳糖

注射用水に、メチル 4−{[2−((1R, 2R, 3R)−3−ヒドロキシ−2−{(1E, 3S)−3−ヒドロキシ−4−[3−(メキシメチル)フェニル]ブタ−1−エニル}−5−オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートのα−シクロデキストリン包接化合物(94mg:メチル 4−{[2−((1R, 2R, 3R)−3−ヒドロキシ−2−{(1E, 3S)−3−ヒドロキシ−4−[3−(メキシメチル)フェニル]ブタ−1−エニル}−5−オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートとして20mg)と乳糖(10g)を加え、注射用水を用いて120mLとした。均一な溶液とした後、無菌フィルター(デュラポア製0.22μmメンブレン)でろ過し、0.6mLずつシリコンコーティングガラスバイアルに充填した。このバイアルを−40℃以下に冷却して溶液を凍結させ、次いで約20<sup>ハ</sup>スカル<sup>ハ</sup>の真空度で徐々に昇温して10℃で7時間乾燥した。その後、45℃で最終乾燥することで本発明の凍結乾燥品を製造した。凍結乾燥品の外観は、白色の塊または粉末であり、水分含量は1%であった。

7-2:マルトース処方

[処方7-2-1] 含量:10μg/バイアル、添加剤:マルトース、クエン酸、水酸化ナトリウム

注射用水に、メチル 4−{[2−((1R, 2R, 3R)−3−ヒドロキシ−2−{(1E, 3S)−3−ヒドロキシ−4−[3−(メキシメチル)フェニル]ブタ−1−エニル}−5−オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートのα−シクロデキストリン包接化合物(9.7mg:メチル 4−{[2−((1R, 2R, 3R)−3−ヒドロキシ−2−{(1E, 3S)

－3－ヒドロキシ－4－[3－(メキシメチル)フェニル]ブター－1－エニル}－5－オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートとして2mg)および結晶マルトース(10g)を加え、さらにクエン酸水溶液と水酸化ナトリウム水溶液とを適量加えてpHを約4.0に調整し、注射用水を用いて120mLとした。均一な溶液とした後、無菌フィルター(デュラポア製0.22  $\mu$ mメンブレン)でろ過し、0.6mLずつシリコンコーティングガラスバイアルに充填した。このバイアルを－40℃以下に冷却して溶液を凍結させ、次いで約20パスカルの真空度で徐々に昇温して10℃で7時間乾燥した。その後、45℃で最終乾燥することで本発明の凍結乾燥品を製造した。凍結乾燥品の外観は、白色の塊または粉末であり、水分含量は0.7%であった。

#### 産業上の利用可能性

- [0129] 本発明の組成物、特に凍結乾燥品は、椎体骨折をはじめとする骨量低下疾患等の予防、治療および／または進行抑制に有用なメチル 4－{[2－((1R, 2R, 3R)－3－ヒドロキシ－2－{(1E, 3S)－3－ヒドロキシ－4－[3－(メキシメチル)フェニル]ブター－1－エニル}－5－オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル]ブタノアートを、有効成分の高い残存率を維持したまま品質を劣化させることなく安全な状態で臨床に提供することが可能であり、医薬品としての利用可能性は極めて高い。

## 請求の範囲

- [1] (1)メチル 4- {[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアート、その溶媒和物、またはそれらの包接化合物、および(2)糖類を含有し、さらに所望によって(3)pH調節剤を含有してなる安定な医薬組成物。
- [2] 凍結乾燥品である請求の範囲1記載の組成物。
- [3] 包接化合物が、 $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物である請求の範囲1記載の組成物。
- [4] 糖類が、乳糖またはマルトースである請求の範囲1記載の組成物。
- [5] 糖類が、pH4. 5乃至6. 5のマルトースである請求の範囲4記載の組成物。
- [6] メチル 4- {[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアート1重量部に対し糖類を500重量部乃至50000重量部含有してなる請求の範囲1記載の組成物。
- [7] pH調節剤が、有機酸、金属水酸化物および有機酸金属塩から選択される一種または二種以上である請求の範囲1記載の組成物。
- [8] pH調節剤が、(1)クエン酸および水酸化ナトリウム、または(2)クエン酸およびクエン酸ナトリウムである請求の範囲7記載の組成物。
- [9] (1)メチル 4- {[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物、および(2)pH4. 5乃至6. 5のマルトースを含有し、さらに(3)クエン酸および水酸化ナトリウムを含有してなる安定な医薬組成物。
- [10] 凍結乾燥品である請求の範囲9記載の組成物。
- [11] メチル 4- {[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター1-エニル)-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアート1重量部に対しpH4. 5乃至6. 5のマルトース

を1000重量部乃至10000重量部含有してなる請求の範囲9記載の組成物。

- [12] メチル 4-{{2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノア-1重量部に対しpH4.5乃至6.5のマルトースを5000重量部含有してなる請求の範囲11記載の組成物。
- [13] 実質的に水分を含まないか、または水分含量が1%以下である請求の範囲2または10記載の組成物。
- [14] 60℃で2週間の保存後に、メチル 4-{{2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアの残存率が85%以上である安定な請求の範囲2または10記載の組成物。
- [15] 残存率が95%以上である安定な請求の範囲14記載の組成物。
- [16] 60℃で2週間の保存後に、初期と実質的に同一の形態を有する安定な請求の範囲2または10記載の組成物。
- [17] 注射用製剤である請求の範囲1、2、9または10記載の組成物。
- [18] EP4介在性疾患の予防、治療および／または進行抑制剤である請求の範囲1、2、9または10記載の組成物。
- [19] EP4介在性疾患が、骨疾患である請求の範囲18記載の組成物。
- [20] 骨疾患が、椎体骨折である請求の範囲19記載の組成物。
- [21] 請求の範囲2または10記載の組成物を充填してなる注射用容器。
- [22] パリアルである請求の範囲21記載の容器。
- [23] 1単位形態あたり、1 μg乃至12 μgのメチル 4-{{2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノア-1を含有してなる請求の範囲21記載の容器。
- [24] 1単位形態あたり、2 μg、5 μg、6 μgまたは10 μgのメチル 4-{{2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタ



ノアートを含有してなる請求の範囲23記載の容器。

- [25] (1)メチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル〕ブタノアート、その溶媒和物、またはそれらの包接化合物、および(2)糖類を含有し、さらに所望によって(3)pH調節剤を含有してなるpHが3乃至6.5の水溶液を凍結乾燥に付すことを特徴とする、安定な凍結乾燥品の製造方法。
- [26] (1)メチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル〕ブタノアート、その溶媒和物、またはそれらの包接化合物、および(2)糖類を含有し、さらに所望によって(3)pH調節剤を含有してなるpHが3乃至6.5の水溶液を凍結乾燥に付し凍結乾燥品を得ることを特徴とする凍結乾燥品中のメチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル〕ブタノアートの安定化方法。
- [27] 請求の範囲1、2、9または10記載の組成物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるEP4介在性疾患の予防、治療および/または進行抑制方法。
- [28] EP4介在性疾患の予防、治療および/または進行抑制剤を製造するための請求の範囲1、2、9または10記載の組成物の使用。
- [29] 1単位形態あたり、(1)メチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル〕ブタノアートとして1  $\mu$ g乃至20  $\mu$ gを含むメチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル)-5-オキソシクロペンチル)エチル]スルファニル〕ブタノアートの $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物、および(2)メチル 4-〔2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブタ-1-エニル)-5-オキソシ

ロベンチル)エチル]スルファニル}ブタノアート1重量部に対し1000重量部乃至10000重量部の乳糖を含有する水分含量が1%以下の安定な凍結乾燥品を充填してなるバイアル。

- [30] 1単位形態あたり、(1)メチル 4- {[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアートとして10  $\mu$ gを含むメチル 4- {[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアートの  $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物、および(2)メチル 4- {[2-((1R, 2R, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メキシメチル)フェニル]ブター1-エニル}-5-オキシシクロペンチル)エチル]スルファニル}ブタノアート1重量部に対し5000重量部の乳糖を含有する水分含量が1%以下の安定な凍結乾燥品を充填してなるバイアル。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/300355

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61K31/5575** (2006.01), **A61K9/08** (2006.01), **A61K9/19** (2006.01), **A61K47/12** (2006.01), **A61K47/26** (2006.01), **A61K47/40** (2006.01), **A61P19/08** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**A61K9/08**, **A61K9/19**, **A61K31/5575**, **A61K47/12**, **A61K47/26**, **A61K47/40**, **A61P19/08**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CALD (STN), Caplus (STN), REGISTRY (STN), JMEDPlus (JOIS), JST7580 (JOIS), JSTPlus (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	UEKAMA, K., Stabilizing and Solubilizing Effects of Sulfobutyl Ether $\beta$ -Cyclodextrin on Prostaglandin E1 Analogue, Pharm.Res. (2001/11), Vol.18, No.11, pages 1578 to 1585 (full text; particularly, page 1578, left column; page 1579, Scheme 1)	1-26, 28-30
Y	Yukako HIDA, "Shinki Prostaglandin Yudotai no Kagakuteki Antei sei ni Oyobosu Kakushu Cyclodextrin no Eikyo", The Pharmaceutical Society of Japan Nenkai Koen Yoshishu (05 March, 2001 (05.03.01)), Vol.121st, No.3, page 107 (full text)	1-26, 28-30

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
16 February, 2006 (16.02.06)

Date of mailing of the international search report  
28 February, 2006 (28.02.06)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/300355

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim: No.
Y	Takayuki MARUYAMA, "Wagakuni ni Okeru Kotsu Ryoiki no Soyaku no Rekishi Kaihatsuchu no Hinmoku 5.ONO-4819-CD", Bone(01 January, 2005 (01.01.05)), Vol.19, No.1, pages 81 to 84 (full text; particularly, page 81, lower right note)	1-26,28-30
Y	WO 2000/03980 A1 (ONO PHARM CO., LTD.), 27 January, 2000 (27.01.00), (Full text; particularly, pages 69 to 70, pharmaceutical preparation example 2) & AU 9946518 A & JP 2001-089444 A & EP 1097922 A1 & NO 200100213 A & BR 9912813 A & JP 3174563 B2 & JP 2000-560089 A & KR 2001053386 A & CN 1312796 A & US 6462081 B1 & ZA 200100295 A & HU 200204170 A2 & NZ 509293 A & AU 763668 B & MX 2001000507 A1 & RU 2220135 C2 & MX 218464 B & EP 1097922 B1 & DE 69924258 E & ES 2239448 T3 & JP 3703004 B2	1-26,28-30
Y	WO 2001/37877 A1 (ONO PHARM CO., LTD.), 31 May, 2001 (31.05.01), (Full text; particularly, pages 24 to 25, pharmaceutical preparation example 1) & AU 200115485 A & NO 200202442 A & EP 1232757 A1 & KR 2002059774 A & BR 200015781 A & HU 200203590 A2 & JP 2001-539491 A & CN 1424918 A & JP 3705360 B2 & NZ 519101 A & US 2004/209848 A1 & MX 2002005173 A1 & US 6891062 B2 & JP 2005-139207 A & RU 2259830 C2	1-26,28-30
Y	WO 2001/24800 A1 (ONO PHARM CO., LTD.), 12 April, 2001 (12.04.01), (Full text; particularly, page 9, pharmaceutical preparation example 1) & AU 200075576 A & EP 1226825 A1 & KR 2002038793 A & JP 2001-527799 A & US 6710081 B1	1-26,28-30
Y	JP 57-156460 A (ONO PHARM CO., LTD.), 27 September, 1982 (27.09.82), (Full text; particularly, page 3, upper column; page 4, lower column) (Family: none)	1-26,28-30

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/300355

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 54-103844 A (ONO PHARM CO., LTD.), 15 August, 1979 (15.08.79), (Full text; particularly, page 2, lower right column; page 4) (Family: none)	1-26,28-30
Y	JP 49-066816 A (ONO PHARM CO., LTD.), 28 June, 1974 (28.06.74), (Full text; particularly, page 2, upper column) & DE 2353797 A & FR 2204421 A & GB 1450960 A & JP 79043570 B	1-26,28-30
Y	JP 09-504529 A (UPJOHN CO.), 06 May, 1997 (06.05.97), (Full text; particularly, page 11) & WO 95/11683 A1 & AU 9477167 A & NO 9601718 A & EP 725542 A1 & FI 9601797 A & CN 1133561 A & NZ 273752 A & US 5741523 A & AU 688792 B & US 5770230 A & EP 725642 B1 & DE 69421936 E & ES 2142409 T3 & NO 309126 B1 & MX 194332 B & KR 335549 B & CN 1060042 C & FI 116270 B1	1-26,28-30
Y	JP 04-264020 A (YAMANOUCHI PHARM CO., LTD.), 18 September, 1992 (18.09.92), (Full text; particularly, example 2; Fig. 2) (Family: none)	1-26,28-30
Y	JP 11-240835 A (SHIN POONG PHARM CO., LTD.), 07 September, 1999 (07.09.99), (Full text; particularly, examples 1 to 5) & KR 98031737 A & US 6025396 A & JP 3140409 B2 & CN 1182592 A	1-26,28-30

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/300355

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 27  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 27 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/5575 (2006.01), A61K9/08 (2006.01), A61K47/12 (2006.01), A61K47/26 (2006.01), A61K47/40 (2006.01), A61P19/08 (2006.01)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K 9/08, A61K 9/19, A61K 31/5575, A61K 47/12, A61K 47/26, A61K 47/40, A61P 19/08

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAOLD (STN), CPlus (STN), REGISTRY (STN), JMEDPlus (JOIS), JST7580 (JOIS), JSTPlus (JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	UEKAMA, K., Stabilizing and Solubilizing Effects of Sulfobutyl Ether $\beta$ -Cyclodextrin on Prostaglandin E1 Analogue, Pharm. Res. (2001/11), VOL. 18, NO. 11, pp. 1578-1585 (全文、特に第1578頁左欄、第1579頁 Scheme 1 参照)	1-26, 28-30
Y	稗田有佳子, 新規プロスタグランジン誘導体の化学的安定性に及ぼす各種シクロデキストリンの影響, 日本薬学会年会講演要旨集 (2001/03/05), VOL. 121st, NO. 3, pp. 107 (全文参照)	1-26, 28-30

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

16. 02. 2006

## 国際調査報告の発送日

28. 02. 2006

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区蔵が隣三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

4 P

9837

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	丸山隆幸, わが国における骨領域の創薬の歴史 開発中の品目 5. ONO-4819・CD, Bone (2005/01/01), VOL. 19, NO. 1, pp. 81-84 (全文、特に第8頁右下注) 参照)	1-26, 28-30
Y	WO 2000/03980 A1 (ONO PHARM CO LTD) 2000.01.27 & AU 9946518 A & JP 2001-089444 A & EP 1097922 A1 & NO 200100213 A & BR 9912813 A & JP 3174563 B2 & JP 2000-560089 A & KR 2001053386 A & CN 1312796 A & US 6462081 B1 & ZA 200100295 A & HU 200204170 A2 & NZ 509293 A & AU 763668 B & MX 2001000507 A1 & RU 2220135 C2 & MX 218464 B & EP 1097922 B1 & DE 69924258 E & ES 2239448 T3 & JP 3703004 B2 (全文、特に第6頁9-70頁製剤例2参照)	1-26, 28-30
Y	WO 2001/37877 A1 (ONO PHARM CO LTD) 2001.05.31 & AU 200115485 A & NO 200202442 A & EP 1232757 A1 & KR 2002059774 A & BR 200015781 A & HU 200203590 A2 & JP 2001-539491 A & CN 1424918 A & JP 3705360 B2 & NZ 519101 A & US 2004/209848 A1 & MX 2002005173 A1 & US 6891062 B2 & JP 2005-139207 A & RU 2259830 C2 (全文、特に第2頁4-25頁製剤例1参照)	1-26, 28-30
Y	WO 2001/24800 A1 (ONO PHARM CO LTD) 2001.04.12 & AU 200075576 A & EP 1226825 A1 & KR 2002038793 A & JP 2001-527799 A & US 6710081 B1 (全文、特に第9頁製剤例1参照)	1-26, 28-30
Y	JP 57-156460 A (ONO PHARM CO LTD) 1982.09.27 (ファミリーなし) (全文、特に第3頁上欄、第4頁下欄参照)	1-26, 28-30
Y	JP 54-103844 A (ONO PHARM CO LTD) 1979.08.15 (ファミリーなし) (全文、特に第2頁右下欄、第4頁参照)	1-26, 28-30
Y	JP 49-066816 A (ONO PHARM CO LTD) 1974.06.28 & DE 2353797 A & FR 2204421 A & GB 1450960 A & JP 79043570 B (全文、特に第2頁上欄参照)	1-26, 28-30



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 09-504529 A (UPJOHN CO) 1997.05.06 & WO 95/11683 A1 & AU 9477167 A & NO 9601718 A & EP 725642 A1 & FI 9601797 A & CN 1133561 A & NZ 273752 A & US 5741523 A & AU 688792 B & US 5770230 A & EP 725642 B1 & DE 69421936 E & ES 2142409 T3 & NO 309126 B1 & MX 194332 B & KR 335549 B & CN 1060042 C & FI 115270 B1 (全文、特に第1頁参照)	1-26, 28-30
Y	JP 04-264020 A (YAMANOUCHI PHARM CO LTD) 1992.09.18 (ファミリーなし) (全文、特に実施例2、図2参照)	1-26, 28-30
Y	JP 11-240835 A (SHIN POONG PHARM CO LTD) 1999.09.07 & KR 98031737 A & US 6025396 A & JP 3140409 B2 & CN 1182592 A (全文、特に実施例1-5参照)	1-26, 28-30

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 27 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 27 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条 (2) (a) (i) 及びPCT規則 39.1 (iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。